

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

**Rilpivirina o Raltegravir más Abacavir/Lamivudina como
estrategias de Switching en pacientes con infección VIH-1 y
supresión virológica**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Jesús Troya García

Directores

Pablo Ryan Murúa
Luis Antonio Álvarez-Sala Walther

Madrid 2018

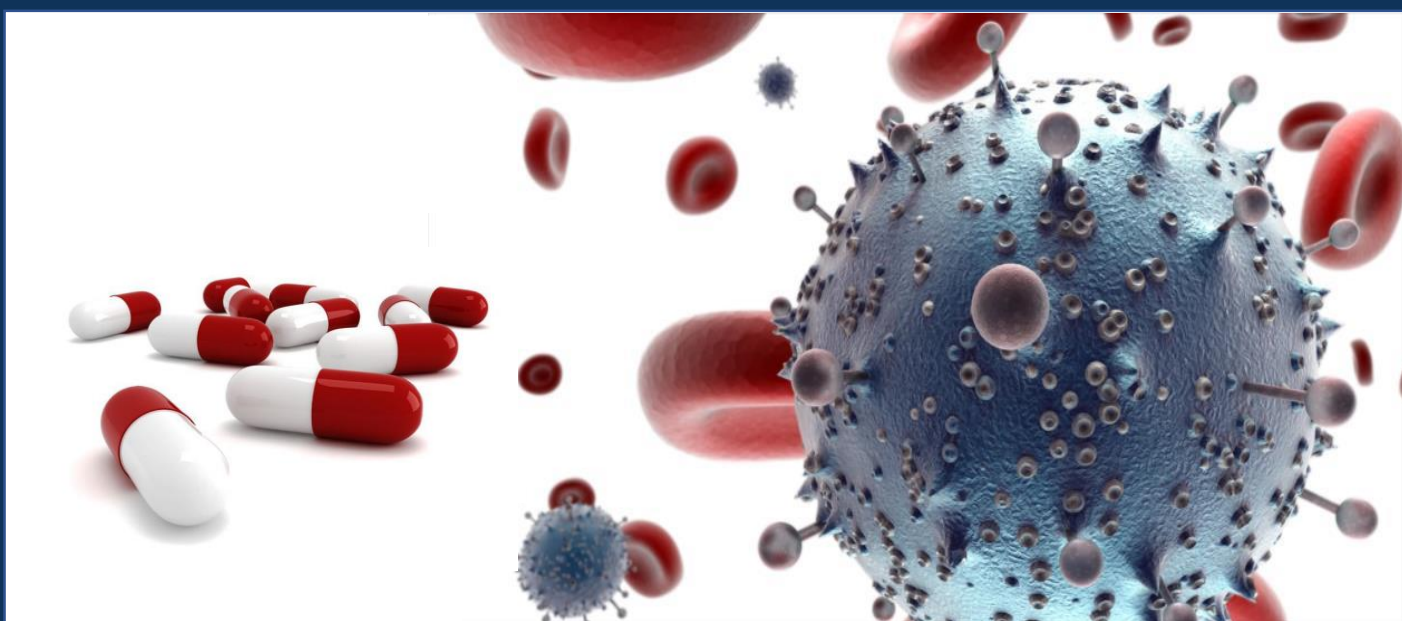


UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina

RILPIVIRINA O RALTEGRAVIR MÁS ABACAVIR/LAMIVUDINA COMO ESTRATEGIAS DE *SWITCHING* EN PACIENTES CON INFECCIÓN VIH-1 Y SUPRESIÓN VIROLÓGICA



Tesis Doctoral

JESÚS TROYA GARCÍA

Bajo la dirección de los doctores

PABLO RYAN MURÚA

LUIS ANTONIO ÁLVAREZ-SALA WALTHER

Enero 2018

© Editorial Ideas for Health
General Ibáñez de Ibero 5B. Madrid
www.ideasforhealth.es
ISBN: 978-84-697-8796-0
Prohibida la venta de este libro

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



RILPIVIRINA O RALTEGRAVIR MÁS ABACAVIR/LAMIVUDINA COMO ESTRATEGIAS DE SWITCHING EN PACIENTES CON INFECCIÓN VIH-1 Y SUPRESIÓN VIROLÓGICA

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

JESÚS TROYA GARCÍA

Bajo la dirección de los doctores

Pablo Ryan Murúa

Luis Antonio Álvarez-Sala Walther

Madrid, enero 2018

D. Luis Antonio Álvarez-Sala Walther, Profesor Titular de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y D. Pablo Ryan Murúa, Doctor en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid,

CERTIFICAN

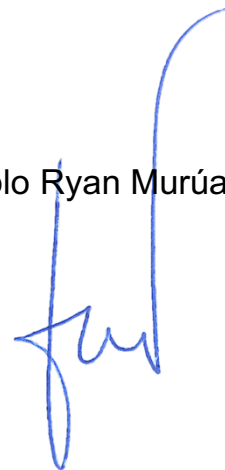
Que la Tesis Doctoral que lleva por título ***“Rilpivirina o raltegravir más abacavir/lamivudina como estrategias de switching en pacientes con infección por VIH-1 y supresión virológica”*** ha sido realizado por Jesús Troya García bajo nuestra supervisión y dirección, reúne la originalidad, rigor metodológico y científico, así como los demás requisitos legales para proceder a su defensa pública como Tesis Doctoral.

Y para que así conste a efectos académicos firmamos el presente certificado en Madrid a 4 de enero de 2018.

Luis Antonio Álvarez-Sala Walther



Pablo Ryan Murúa



A mis hijas María y Lucía
por darme luz
y regalarme siempre una sonrisa
aún en los momentos de oscuridad

Agradecimientos

La realización de la presente tesis doctoral ha sido posible gracias a la colaboración de muchas personas ya sean profesionales sanitarios, pacientes y familiares, que de una forma u otra han contribuido con la misma y son parte de ella. Por ello desearía expresarles mi profundo agradecimiento.

En primer lugar, quiero darles las gracias a mis directores de Tesis: al Dr. D. Luis Antonio Álvarez-Sala Walther a quien agradezco el apoyo para el desarrollo de esta tesis y al Dr. D. Pablo Ryan Murúa, por su apoyo personal, profesional y científico a lo largo de los 10 años compartidos en las consultas de VIH y VHC del Hospital Universitario Infanta Leonor.

Al Dr. D. Miguel Górgolas Hernández-Mora de la Fundación Jiménez Díaz, por abrirme las puertas al excitante mundo de las enfermedades infecciosas y en especial al del VIH, así como iniciarme en la investigación clínica.

Finalmente, quiero agradecer a mis padres por ser responsables de lo que soy en la actualidad, a mis hijas María y Lucía constante fuente de energía y estímulo para continuar, a mi mujer Elena por su incondicional apoyo en todo, a mis hermanos Soraya y Jose Carlos por estar siempre ahí y a mi cuñado Miguel por ser como un hermano.

ÍNDICE

Agradecimientos	9
Abreviaturas	15
Resumen	19
Summary	23
I. INTRODUCCIÓN	27
I.a. Fármacos antirretrovirales	31
I.b. Indicaciones de inicio de tratamiento	35
I.c. Principales estrategias de tratamiento antirretroviral	37
I.d. Toxicidad asociada al TAR	40
I.e. Nuevas estrategias de <i>switching</i> y abordaje	44
I.f. Rilpivina y raltegravir como base del <i>switching</i>	47
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	49
Hipótesis	51
Objetivo principal	51
Objetivos secundarios	52
III. MATERIAL Y MÉTODOS	53
III.a. Diseño de los estudios	55
III.b. Población y ámbito de los estudios	55
III.c. Periodo de los estudios	57
III.d. Criterios de selección	57
III.e. Definición de los fármacos a estudio	58
III.f. Definición de las variables a estudio	58
III.g. Recogida de datos	63
III.h. Consideraciones éticas	63
III.i. Análisis estadístico	64
III.j. Promotor de los estudios y permisos	65
IV. RESULTADOS	67
IV.a. Descripción de las poblaciones a estudio	69
IV.b. Análisis de eficacia de las estrategias de <i>switching</i>	72

IV.c. Análisis de seguridad. Eventos adversos	76
IV.d. Análisis de seguridad. Valores analíticos	79
IV.e. Análisis comparativo de ambas estrategias de tratamiento	83
V. DISCUSIÓN	85
VI. CONCLUSIONES	95
VII. GRUPOS DE ESTUDIO GeSIDA	99
VII.a. Grupo de estudio GeSIDA-8314 (SIMRIKI)	101
VII.b. Grupo de estudio GeSIDA-8715 (KIRAL)	102
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	105
IX. ARTÍCULOS Y COMUNICACIONES	125
IV.a. Artículos científicos	127
IV.b. Comunicaciones a congresos	153
X. ANEXOS	157
X.a. Autorización GeSIDA utilización Estudios Clínicos	159
X.b. Dictámenes del Comité Ético de Investigación Clínica	161
X.c. Resolución de la Clasificación de la AEMPS	163

Abreviaturas

- 3TC: lamivudina
- ABC: abacavir
- AEM: agencia europea del medicamento
- ARN: ácido ribonucleico
- ARV: antirretroviral
- ATV: atazanavir
- AZT: zidovudina
- BID: dos veces al día
- BILIR: bilirrubina
- cART: combination of antiretroviral therapy
- COBI: cobicistat
- CV: carga viral
- CVP: carga viral plasmática
- d4T: estavudina
- ddl: didanosina
- DRV: darunavir
- DTG: dolutegravir
- EA: efectos adversos
- EFV: efavirenz
- ENFV: enfuvertida

- ETV: etravirina
- EVG: elvitegravir
- FA: fosfatasa alcalina
- FDA: administración americana de alimentos y medicamentos
- FV: fracaso virológico
- FPV: fosamprenavir
- GeSIDA: grupo de estudio del SIDA-SEIMC
- GGT: gamma-glutamyl transpeptidasa
- GOT: aspartato aminotransferasa
- GPT: alanina aminotransferasa
- IC: intervalo de confianza
- INI: inhibidor de la integrasa
- IP: inhibidor de la proteasa
- IP/r: inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir
- ITIAN: inhibidor de la transcriptasa análogo de nucleósidos/nucleótidos
- ITINAN: inhibidor de la transcriptasa no análogo de nucleósidos
- ITT: análisis por intención de tratar
- LPV: lopinavir
- MVC: maraviroc
- NFV: nelfinavir
- NVP: nevirapina
- OR: odds ratio

- OT: análisis en tratamiento observado
- PNS: plan nacional sobre el Sida
- QD: pauta de tratamiento administrada una vez al día
- RAL: raltegravir
- RPV: rilpivirina
- SIDA: síndrome de la inmunodeficiencia humana adquirida
- STR: “single tablet regimen”. Tratamiento en un solo comprimido.
- TAF: tenofovir alafenamida
- TAR: tratamiento antirretroviral
- TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad
- TDF: tenofovir (disopropil fumarato)
- TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado
- UDI: usuarios a drogas intravenosas
- VHB: virus de la hepatitis B
- VHC: virus hepatitis C
- VIH: virus de la inmunodeficiencia humana adquirida
- VIH-1: virus de la inmunodeficiencia humana adquirida tipo 1
- VIH-2: virus de la inmunodeficiencia humana adquirida tipo 2

RESUMEN

Rilpivirina o raltegravir más abacavir/lamivudina como estrategias de switching en pacientes con infección por VIH-1 y supresión virológica.

Antecedentes y justificación

Desde la introducción de la triple triple terapia en año 1996, el paradigma de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana adquirida (VIH) se ha modificado con la cronificación de la misma y con ello una disminución significativa de la morbi-mortalidad. El espectro de fármacos usados desde entonces ha cambiado considerablemente con la aparición de moléculas más potentes y seguras, nuevas familias de fármacos dirigidos a nuevas dianas terapéuticas y la optimización y simplificación de los mismos mediante combinaciones fijas más cómodas para el paciente. Todo ello ha llevado a alcanzar elevadas tasas de respuesta virológica en pacientes *naïve* (sin tratamiento previo), en muchos casos superiores al 90%. No obstante, el uso de los antirretrovirales actuales, no está exento de algunos problemas de toxicidad/tolerabilidad (ósea, renal o neuropsiquiátrica entre otras), que pueden suponer un menoscabo de la adherencia del paciente a dichos tratamientos y favorecer con ello el desarrollo de fracasos virológicos.

En este contexto de alta respuesta virológica, la seguridad se ha convertido en el factor más importante del tratamiento y debe ser tenido en gran consideración a la hora de elegir el tratamiento antirretroviral (TAR), ya que los problemas de toxicidad o tolerabilidad se han convertido en una de las principales razones de cambio de tratamiento en la actualidad. En este sentido

surge la necesidad de usar regímenes con baja toxicidad y alta seguridad y tolerabilidad. Existen antirretrovirales con muy buen perfil de seguridad y tolerabilidad como la rilpivirina (RPV) o el raltegravir (RAL) cuyo uso ha podido verse menoscabado, en ocasiones, en algunos pacientes, por los potenciales problemas de toxicidad asociados a la pareja de análogos de nucleós(t)idos acompañante, que en muchos casos incluye tenofovir difumarato (TDF) y que asocia problemas de toxicidad renal u ósea. La información disponible del uso de RPV o RAL en combinación con abacavir/lamivudina (ABC/3TC) es muy escasa. En este sentido, dado el buen perfil de seguridad/tolerabilidad de estos fármacos, en este trabajo se evaluaron estos regímenes como estrategias de cambio de tratamiento en pacientes suprimidos virológicamente, basándose en los datos aportados por la práctica clínica en vida real.

Métodos

Se realizaron 2 estudios multicéntricos, no controlados, retrospectivos que incluían pacientes VIH-1 suprimidos virológicamente a los que se les cambió el tratamiento ("switching") a pautas con RPV+ABC/3TC o RAL+ABC/3TC. Como objetivo primario se evaluó la eficacia de dichas pautas tras el cambio, definida como la proporción de pacientes con VIH-ARN < 50 copias/ml en la semana 48 tras el cambio. Se realizó análisis por intención de tratar (ITT), que incluía fracasos virológicos y no virológicos y por protocolo, excluyendo fracasos no virológicos.

Como objetivos secundarios se evaluaron los cambios analíticos con respecto a la basal en los perfiles renal, hepático y lipídico, así como en el recuento de

linfocitos CD4+. Se registraron efectos adversos (EAs), grado de asociación con el tratamiento y gravedad de los mismos.

Resultados clave

Se analizaron las pautas RPV+ABC/3TC (estudio SIMRIKI) y RAL+ABC/3TC (estudio KIRAL) en 2 estudios diferentes.

En el estudio SIMRIKI se evaluaron 205 pacientes y el objetivo primario se alcanzó, a las 48 semanas, en 187/205 pacientes (91,2% [95% IC, 86,5-94,7]); por análisis por ITT y en 187/192 pacientes (97,4% [95% IC, 94-99,1]) en análisis por protocolo. De los 18 fracasos (8,8%) las principales razones para discontinuar fueron los problemas de toxicidad/tolerabilidad (4; 2%), fracaso virológico (2; 1%) y decisión del clínico (3; 1,5%). Se objetivaron 38 EAs en 32 pacientes (15,6%). No fue necesaria intervención clínica en 33 eventos y 25 se resolvieron espontáneamente. Se objetivó un pequeño descenso en lípidos estadísticamente significativo.

En el estudio KIRAL se evaluaron 467 pacientes y el objetivo primario se alcanzó, en la semana 48, en 371/467 pacientes (79,4%; 95% IC: 71,8-87,0) en el análisis por ITT y en 371/380 (97,6%; 95% IC: 96,4-99,0) en el análisis por protocolo. Hubo 96 fracasos registrados y las principales razones de los mismos fueron: simplificación de la pauta (31; 6,6%), toxicidad/pobre tolerabilidad (27; 5,8%), y decisión del clínico (17; 3,6%). Se objetivaron 73 EAs en 64 (13,7%) pacientes. Los eventos se resolvieron el 67,2% de los pacientes y el 90,9% de los EAs relacionados con el tratamiento fueron Grado I. El perfil

renal, hepático y lipídico permanecieron estables junto con el valor de CD4, durante las 48 semanas.

Se realizó un estudio comparativo entre ambas pautas sin diferencias significativas en términos de eficacia, fracasos o seguridad.

Conclusiones

- Las pautas de RPV+ABC/3TC y RAL+ABC/3TC como estrategias de cambio de TAR han resultado tener elevada eficacia virológica a las 48 semanas del cambio, sin diferencias significativas en ambos estudios.
- Ambas pautas demostraron presentar una bajísima tasa de fracasos virológicos (1% y 1,7% respectivamente), sin diferencias significativas.
- El recuento de linfocitos CD4+ presentó un incremento significativo en pauta RPV+ABC/3TC, pero no así en pauta RAL+ABC/3TC.
- Ambas pautas presentaron baja tasa de EAs, muchos de ellos leves y resueltos sin intervención médica.
- No se objetivaron cambios analíticos significativos relevantes en los perfiles renal, hepático o lipídico, salvo un ligero descenso de lípidos e incremento del filtrado glomerular con pauta RPV+ABC/3TC, pero sin relevancia clínica, cuya relevancia clínica está por aclarar en series más amplias y con mayor tiempo de seguimiento.

SUMMARY***Rilpivirine or raltegravir plus abacavir/lamivudine as switching strategies in virologically suppressed HIV-1-patients.*****Background and justification**

Since the introduction of triple therapy in 1996, the paradigm of HIV infection has been modified with the chronification of HIV and consequently with a significant decrease in morbidity and mortality. The spectrum of drugs used since then has changed considerably with the generation of more potent and safe molecules, new families of drugs directed to new therapeutic targets and the optimization and simplification of part of them, through more comfortable fixed combinations. This new situation has led to high rates of virological response in naïve patients, in many cases greater than 90%. However, the use of current antiretrovirals is sometimes associated with toxicity/tolerability problems (bone, renal, neuropsychiatric ...), which may lead to impairment of patient's adherence to cART (combination of antiretroviral therapy) and predisposes to virological failure.

In this context of high virological response, safety has probably become the most important factor in treatment and should be taken into account when choosing cART, since toxicity/tolerability problems have become one of the main reasons for changing treatment at present. In this sense, the need of regimes with low toxicity and high security and tolerability arises.

There are antiretrovirals with a very good safety and tolerability profile such as rilpivirine (RPV) or raltegravir (RAL), which may have been compromised in some patients by the potential toxicity problems associated with the backbone, frequently relayed to tenofovir difumarate (TDF), including renal and bone toxicity. The available data on RPV or RAL in combination with abacavir/lamivudine (ABC/3TC) is scarce. In this sense, given the good profile of these drugs, these regimens were evaluated as switching strategies in virologically suppressed patients, based on the data provided by clinical practice in real world life.

Methods

Two multicenter, uncontrolled, retrospective studies including virologically suppressed patients who underwent treatment with RPV+ABC/3TC or RAL+ABC/3TC were conducted. The efficacy after switching, defined as the proportion of patients with HIV-RNA <50 copies/ml at week 48}, was assessed as the primary endpoint. This efficacy was measured by intention to treat (ITT) analysis (including virological and non virological failures) and per protocol analysis (excluding non virological failures).

Adverse effects (AEs), and changes in renal, hepatic and lipid profile as safety/tolerability indicators and changes in the number of CD4 were evaluated as secondary endpoints.

Key Results

The RPV+ABC/3TC (SIMRIKI study) and RAL+ABC/3TC (KIRAL study) were analyzed in 2 different studies:

SIMRIKI study evaluated 205 patients and at 48 weeks presented a response in 187/205 patients (91.2% [95% CI, 86.5-94.7]) by ITT analysis and in 187/192 patients (97.4% [95% CI, 94-99.1]) per protocol analysis. Of the 18 failures described (8.8%), the main reasons for discontinuation were toxicity/tolerability (4 [2%]), virological failure (2 [1%]) and clinician's decision (3 [1.5%]). Thirty-eight AEs were observed in 32 patients (15.6%). No clinical intervention was necessary in 33 events and 25 were resolved spontaneously. A small decrease in lipids was statistically significant but without relevant clinical implications.

KIRAL study compromised a total of 467 patients. The primary endpoint (HIV-1 RNA <50 copies/ml at week 48) was achieved in 371/467 patients (79.4%; 95% CI: 71.8-87.0) by ITT analysis and in 371/380 (97.6%; 95% CI: 96.4-99.0) per protocol analysis. There were 96 failures registered, and the main reasons were simplification (31; 6.6%), toxicity/poor tolerability (27; 5.8%), and clinician's decision (17; 3.6%). A total of 73 AEs was detected in 64 patients (13.7%). The events resolved in 67.2% of the patients and 90.9% of those AEs associated with treatment were Grade 1. The renal, hepatic and lipid profile remained stable along with the CD4 value during 48 weeks.

A comparative study was carried out between both studies without significant differences in terms of efficacy, failures or safety.

Conclusions

- Switching strategies with RPV+ABC/3TC and RAL+ABC/3TC have proved in these studies to have high virological efficacy at 48 weeks of switching, without clinical differences in both studies.
- Both regimens showed a very low rate of virological failure (1% and 1.7%, respectively), without significant differences.
- The CD4 + lymphocyte count experienced a significant increase with the regimen of RPV+ABC/3TC but not with the RAL+ABC/3TC regimen.
- Both regimens had low rates of adverse effects, many of them mild and resolved without medical intervention.
- Significant changes were not observed in renal, hepatic or lipid profile, except for a slight decrease in lipids and an improvement of glomerular filtration rate with RPV+ABC/3TC regimen, whose clinical relevance is to be clarified in larger series and with longer follow-up.

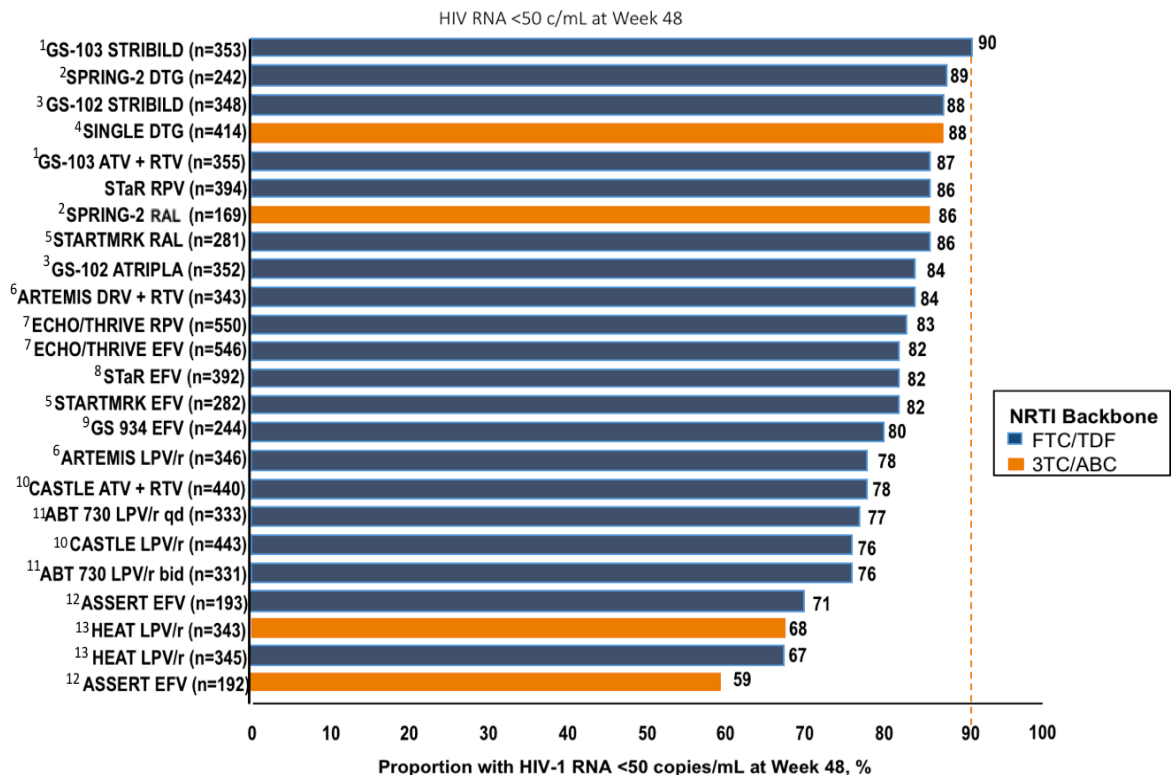
I. INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Desde el descubrimiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el año 1983, han sido muchos los cambios que se han producido en el tratamiento del virus, así como en el devenir de la infección. En los primeros años, ante la ausencia de fármacos antirretrovirales (ARV), la infección por VIH se asoció con una elevada morbi-mortalidad [1-4]. La aparición de los primeros fármacos con actividad frente al virus mejoraron el pronóstico vital de los enfermos y la disponibilidad posterior de tratamiento antirretroviral de gran eficacia (TARGA) permitió la cronificación de la infección por VIH, con la consecuente disminución de la morbi-mortalidad asociada [5-8].

A lo largo de estos 30 años se han desarrollado y mejorado numerosos fármacos antirretrovirales, que han conseguido optimizar el tratamiento con importantes mejoras en términos de eficacia, seguridad y tolerabilidad. Por otro lado, la progresiva disponibilidad de combinaciones fijas de fármacos, algunas de ellas en un solo comprimido (STR), han permitido que los regímenes sean en la actualidad más flexibles, sencillos y cómodos para los pacientes [9-12].

Las pautas antirretrovirales más recientes han permitido que en la actualidad se alcancen elevadas tasas de eficacia virológica en pacientes *naïve*, en muchos casos por encima del 90% [13,14], (figura 1), que el perfil de tolerabilidad sea considerablemente mejor y que se asocie un menor número de efectos adversos tanto a corto como a largo plazo. Todo ello ha contribuido por tanto a mejorar de forma sustancial la calidad de vida de los pacientes.



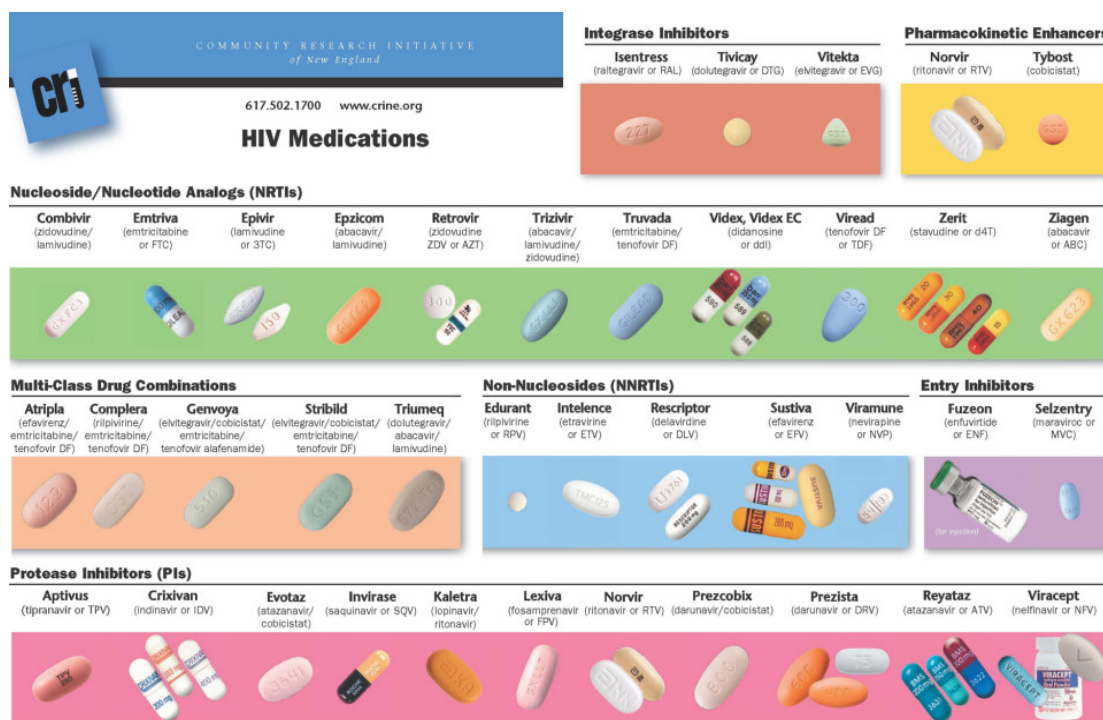
1. DeJesus E, et al. Lancet. 2012;379:2429-2438; 2. Raffi F, et al. Lancet. 2013 Mar 2;381(9868):735-43; 3. Zolopa A, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2013;63:96-10; 4. Sharon L. N Engl J Med 2013; 369:1807-1818; 5. Rockstroch JK, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2013 May 1;63(1):77-85; 6. Ortiz R et al. AIDS. 2008 Jul 31;22(12):1389-97; 7. Molina JM, et al. HIV Med. 2014 Jan;15(1):57-62; 8. Van Lunzen J, et al. AIDS. 2016 Jan;30(2):251-9; 9. Pokniak L. A, , et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006;43(5):535-540. 10. Molina JM, et al. Lancet. 2008 Aug 23;372(9639):646-55; 11. Gathe , et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009 Apr 15;50(5):474-81; 12. Post FA., et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010 Sep;55(1):49-57; 13. Smith KY, et al. AIDS. 2009 Jul 31;23(12):1547-56.

Figura 1. Eficacia de las pautas antirretrovirales en ensayos clínicos en pacientes *naïve*

La universalización del inicio del tratamiento antirretroviral (TAR) a todos los pacientes, con independencia de la cifra de linfocitos CD4+ (avalado por las principales guías de manejo de la infección VIH tanto nacionales como internacionales [15-17], basada en resultados de importantes estudios clínicos [18,19], junto con el diagnóstico de la infección en etapas más precoces y la disponibilidad de pautas de tratamiento cada vez más eficientes, han permitido un mejor control clínico y epidemiológico de los pacientes. Esto ha supuesto un menor grado de requerimientos asistenciales en número y en tiempo y con ello una importante mejora en la salud y calidad de vida de los enfermos.

I.a. Fármacos antirretrovirales

Desde el año 1986 se han aprobado 29 moléculas y múltiples co-formulaciones de fármacos activos frente a la infección por VIH (figura 2), y existen nuevas moléculas en estudios fase II y fase III de ensayo clínico [20].

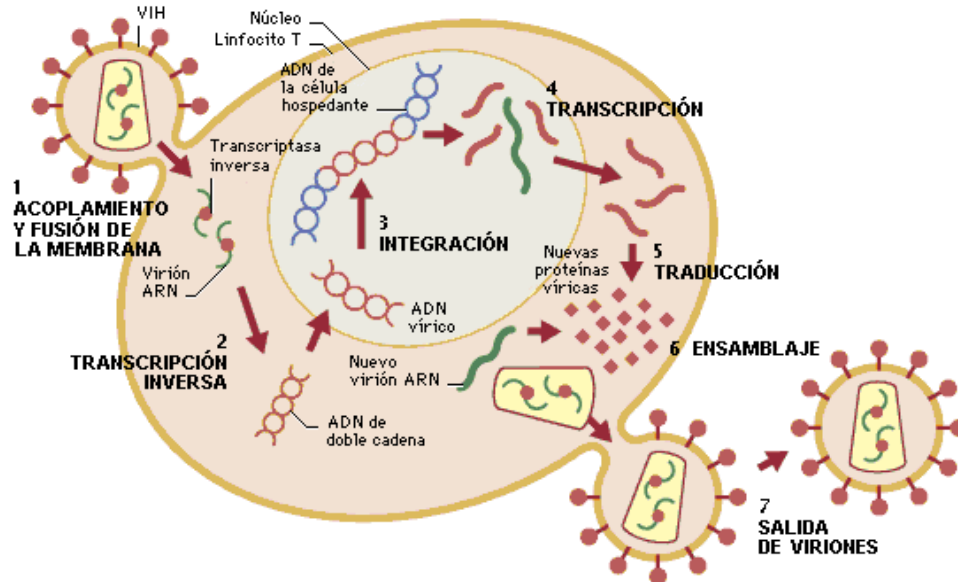


2017. Adaptada de Community Research Initiative of New England.

Figura 2. Fármacos antirretrovirales para el tratamiento del VIH

Pertenecen a 5 familias o clases según su mecanismo de acción (figura 3): a) inhibidores de la transcriptasa inversa, análogos de nucleósidos y nucleótidos (ITIAN) (abacavir, didanosina, emtricitabina, estavudina, lamivudina, zidovudina y tenofovir), b) inhibidores de la transcriptasa inversa, no análogos de nucleósidos (ITINAN) (efavirenz, etravirina, nevirapina y rilpivirina), c) inhibidores de la proteasa (IP) (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir), d) inhibidores de la entrada (INE) como el inhibidor de la fusión enfuvirtide o inhibidores de los

correceptores CCR5 (maraviroc) y e) inhibidores de la integrasa (raltegravir, dolutegravir y elvitegravir) [21].



1. Inhibidores de la entrada (INE)
2. Inhibidores de la transcriptasa inversa (ITIAN, ITINAN)
3. Inhibidores de la integrasa (INI)
6. Inhibidores de la proteasa (IP)

Figura 3. Ciclo viral de VIH y mecanismo de acción de las diferentes familias de antirretrovirales

Todos ellos se encuentran indicados en el tratamiento de la infección por el VIH-1, en combinación con otros ARV. La mayoría de ellos son también activos frente al VIH-2 (excepto los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, enfuvirtida y maraviroc) y algunos (lamivudina, emtricitabina y tenofovir) presentan actividad frente al virus de la hepatitis B (VHB).

Desde la aparición del primer fármaco con actividad frente al virus, la zidovudina (AZT) [22], los retos a los que se ha enfrentado el tratamiento han ido cambiando con el paso de los años (figura 4). En la primera etapa de la

pandemia del VIH, hacia la mitad de la década de los 90, la principal necesidad se centraba en el desarrollo de fármacos eficaces para el adecuado control de la viremia y la preservación y mejora del sistema inmune. Para ello, se utilizaron esquemas de tratamiento en monoterapia o en doble terapia con los fármacos disponibles, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) como zidovudina (AZT), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC) y estavudina (d4T) [23,24]. Estos regímenes no lograron la potencia adecuada para conseguir un control virológico adecuado y duradero en el tiempo, eran incómodos y asociaban un importante número de efectos adversos, algunos de gravedad. En la segunda mitad de la década de los 90, se desarrollaron nuevos fármacos más potentes y eficaces y con mejor perfil de seguridad y tolerabilidad, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN) como nevirapina (NVP), delavirdina (DLV), efavirenz (EFV), o análogos (ITIAN): lamivudina (3TC), abacavir (ABC), tenofovir (TDF) y nuevas dianas terapéuticas, los inhibidores de la proteasa (IP) como saquinavir (SQV), indinavir (IDV), ritonavir (RTV), nelfinavir (NFV), amprenavir (APV), lopinavir (LPV) . Este arsenal terapéutico permitió la implantación en el año 1996 de la estrategia conocida como “triple terapia”, que asociaba 3 fármacos activos frente al VIH (2 ITIAN y un IP potenciado o un ITINAN) [25-28]. Esta asociación permitió por primera vez alcanzar un adecuado control virológico, mediante la supresión completa de la viremia plasmática (<50 copias/ml) y constituyó el primer paso hacia el control y cronificación de la infección, a pesar de que la aparición de mutaciones de resistencia supuso una limitación para la durabilidad del control virológico de los tratamientos existentes a largo plazo. En ese momento, las pautas eran complejas con un gran número de tomas y

comprimidos e importantes problemas de tolerabilidad y seguridad. En los siguientes años surge la primera co-formulación de fármacos del grupo de los ITIAN (AZT/3TC), e incluso una triple terapia a base de ITIAN co-formulada en 1 comprimido (AZT/ABC/3TC) [29].

En la siguiente década y en años posteriores aparecieron fármacos con mayor potencia y mayor barrera genética y al mismo tiempo un mejor perfil de tolerabilidad y seguridad [30]. Estos nuevos fármacos incluían por un lado moléculas de familias ya conocidas: IP como atazanavir (ATV), tipranavir (TPV), darunavir (DRV), nuevos ITIAN como emtricitabina (FTC), nuevos ITINAN como etravirina (ETV) y rilpivirina (RPV) y por otro lado nuevas moléculas dirigidas hacia otras dianas terapéuticas: inhibidores de la fusión como enfuvirtida (enf), inhibidores del co-receptor CCR5 como maraviroc (MVC) e inhibidores de la integrasa (INI) como raltegravir (RAL). En ese momento, aparecen nuevas co-formulaciones de ITIAN con ABC/3TC y FTC/TDF y los primeros regímenes terapéuticos en un solo comprimido (STR) compuestos por un ITINAN e ITIAN (EFV/FTC/TDF y RPV/FTC/TDF) [31].

En los últimos años 5 años han surgido nuevas moléculas pertenecientes a la familia de los INI: elvitegravir (EVG) o dolutegravir (DTG), en algunos casos coformuladas con ITIAN en STR (EVG/cob/FTC/TAF y DTG/ABC/3TC) [32]. Se ha desarrollado un nuevo potenciador farmacológico llamado cobiscitat (cob) [33], con menor toxicidad que el ritonavir y que se ha usado en combinación con EVG y algunos IP (ATV y DRV). También, se ha aprobado una nueva versión del TDF clásico, conocida como tenofovir alafenamida (TAF) [34,35], que gracias a la

disminución de las concentraciones plasmáticas del fármaco, consigue un mejor perfil de seguridad, sin datos de toxicidad renal u ósea.

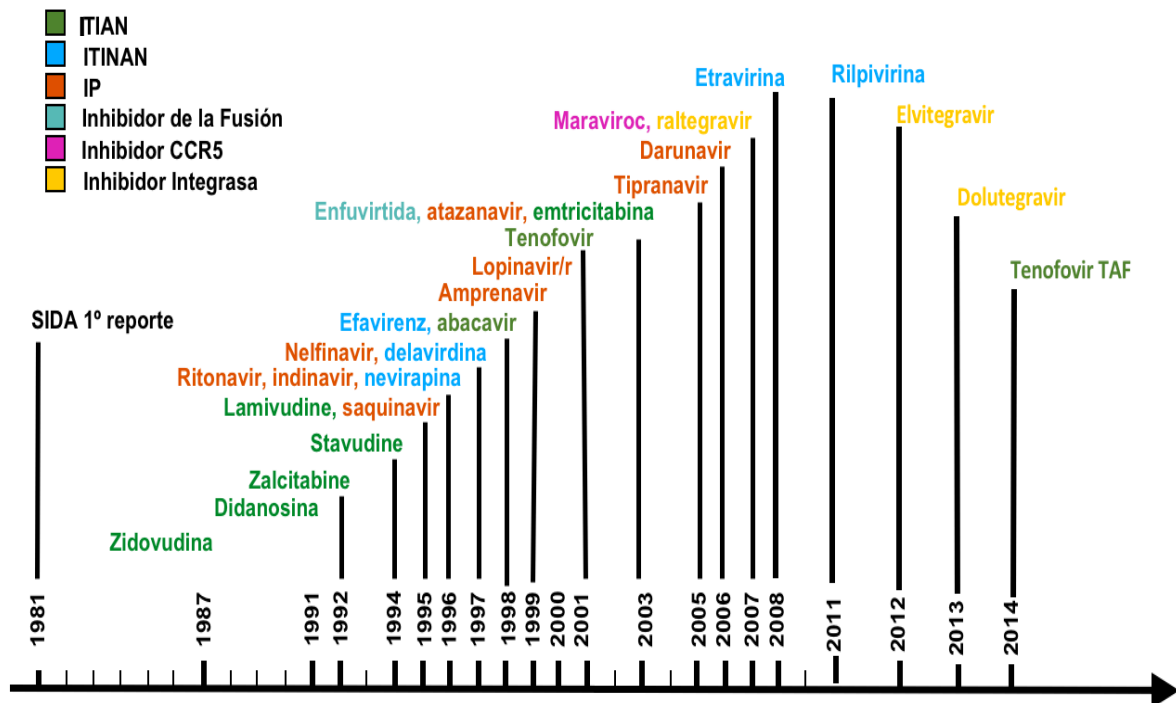


Figura 4. Evolución del TAR a lo largo del tiempo

I.b. Indicaciones de inicio de tratamiento

Los principales objetivos para iniciar el TAR son: a) reducir la morbilidad y mortalidad asociadas con la infección por el VIH, b) recuperar y preservar la función inmunológica, y c) evitar el efecto nocivo del propio VIH-1 sobre posibles comorbilidades pre-existentes y la prevención de la transmisión del VIH. A pesar de la existencia de recomendaciones generales en las principales guías internacionales y nacionales, es necesario la individualización del tratamiento, teniendo en cuenta las características clínicas y sociales del paciente, sopesando el momento de inicio y las ventajas y beneficios del uso de cada uno de los fármacos disponibles en la actualidad.

Como norma general, el TAR debe iniciarse en todos los pacientes con infección por VIH con o sin sintomatología, y con independencia del recuento de linfocitos CD4+. Esta recomendación se sustenta en diferentes estudios observacionales [36] en sub-análisis de ensayos clínicos [37] y en dos grandes ensayos clínicos, el START (Strategic Timing of Antiretroviral Treatment) [18] y el TEMPRANO [19]. Ambos estudios recomiendan el inicio del TAR con independencia del número de CD4, aun con cifras de linfocitos CD4+ superiores a 500 células/ μ l, ya que se objetivó una reducción significativa de los eventos definitorios de SIDA, de las complicaciones graves no asociadas al SIDA o incluso de las muertes por cualquier motivo, con el inicio del TAR en estos pacientes.

Por otra parte, el inicio del TAR tiene un importante impacto epidemiológico en el control de la infección desde un punto de vista poblacional, que se ha relacionado con una disminución de la frecuencia de transmisión del VIH-1 y con ello de nuevas infecciones [38].

Por lo anteriormente descrito, en nuestro entorno sanitario, en la actualidad no existen razones de peso para demorar el inicio de tratamiento. Si por algún motivo, se decidiera posponer el inicio del mismo, se debería tener en cuenta que para algunos tipos de pacientes el tratamiento precoz puede aportar ventajas adicionales. Esto ocurre especialmente en situaciones como la existencia de CVP superior a 100.000 copias/ml, la presencia de un cociente CD4/CD8 $<0,5$, una edad igual o mayor a 50 años, la existencia de comorbilidades pre-existentes [39], el embarazo, la presencia de coinfección por virus hepatotropos ya sea por el virus del VHB o virus de la hepatitis C (VHC) o

en parejas serodiscordantes con objeto de minimizar el potencial riesgo de contagio.

I.c. Principales estrategias de tratamiento antirretroviral

Las recomendaciones actuales de tratamiento de inicio de las principales guías europeas y americanas [15-16] siguen siendo el empleo de tres fármacos activos contra el virus. GeSIDA [17] y el Plan Nacional sobre el SIDA (PNS) redactan todos los años un documento de consenso de un grupo de expertos, que recoge los cambios en el conocimiento sobre el TAR y establece unas guías de actuación clínica con las pautas preferentes, así como las alternativas.

Las recomendaciones contenidas en estas guías se basan en la evidencia científica disponible avalada por los diferentes estudios clínicos existentes y en la opinión de un grupo de expertos (tabla 1).

Las recomendaciones de tratamiento se sustentan en el uso de un núcleo básico de 2 ITIAN asociado con un INI, ITINAN o un IP potenciado. Estas combinaciones consiguen elevadas tasas de supresión virológica, con CVP de VIH-1 inferior a 50 copias/ml en más del 80% de los casos a las 48 semanas; en el caso de algunos INI por encima del 90%.

Sólo en aquellas situaciones en las que el uso del TDF/TAF o ABC esté contraindicado, se podría recomendar el uso de combinaciones de dos fármacos que excluyen uno o ambos ITIAN, pero actualmente ninguna de estas pautas se considera como preferente para el inicio de tratamiento.

Tabla 1. Recomendaciones GeSIDA 2017 de tratamiento en pacientes *naïve*

3er Fármaco	Pauta
Preferentes	
INI	DTG/ABC/3TC
	DTG+FTC/TDF
	RAL+FTC/TDF
	EVG/Cob/FTC/TAF
Alternativas	
ITINAN	RPV//FTC/TDF
IP potenciado	DRV/p+FTC/TDF
INI	EVG/Cob/FTC/TDF
Otras posibles	
ITINAN	EFV/FTC/TDF
	EFV/FTC/TAF
IP potenciado	ATV/p+FTC/TDF
	DRV/p+ABC/3TC
	RAL+DRV/r
INI	RAL+ABC/3TC

* TFV se puede utilizar como TDF o TAF. Ambas formulaciones han demostrado una eficacia equivalente. No usar TDF si FGe < 50 ml/min.

** DRV y ATV se pueden potenciar con ritonavir o cobicistat. La combinación con cobicistat reduce el número de comprimidos.

Además de las recomendaciones generales, descritas anteriormente, a su vez dentro de cada grupo farmacológico se establecen otra serie de recomendaciones para su adecuado uso:

Recomendaciones en ITIAN:

Se recomiendan de forma preferente el uso de coformulaciones de TDF/FTC o

TAF/FTC o ABC/3TC.

Se debe evitar el uso de TDF/FTC en pacientes con insuficiencia renal y el de ABC/3TC en pacientes con CVP de VIH-1 elevada (superior a 100.000 copias/ml) cuando se combina con un ITINN o un IP potenciado.

Recomendaciones en ITINAN:

Está contraindicado el uso de RPV en pacientes con CVP VIH-1 mayor de 100.000 copias/ml y del EFV durante el primer trimestre de la gestación o en pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas no controladas, con antecedentes de ideas de suicidio y en pacientes con actividad profesional o personal que entrañe riesgo en caso de presentar síntomas de somnolencia, mareos o trastornos de la concentración.

Recomendaciones en IP potenciados:

Se considera de elección la utilización DRV/r (o DRV/c) + TDF/FTC o TAF/FTC (QD). Como alternativas se puede utilizar ATV/r (o ATV/c) + TDF/FTC o TAF/FTC (QD). La combinación DRV/r (o DRV/COBI) + ABC/3TC, no ha sido investigada en ningún ensayo clínico y los escasos datos disponibles son de estudios retrospectivos. No obstante, su uso no está contraindicado.

DRV/r + RAL puede ser una alternativa eficaz a la triple terapia convencional cuando no es posible el uso de TAF, TDF ni ABC. Esta pauta no debe utilizarse como tratamiento en pacientes *naïve* que se encuentren en fase avanzada (linfocitos CD4+ inferiores a 200 células/ μ l) y/o en aquellos con CVP de VIH-1 superior a 100.000 copias/ml.

Recomendaciones en INI:

Se consideran pautas preferentes DTG combinado con TDF/FTC o TAF/FTC o coformulado con ABC/3TC, o RAL combinado con TDF/FTC o TAF/FTC, o EVG coformulado con COBI/TAF/FTC.

La combinación EVG/COBI/TAF/FTC se considera preferente con respecto a EVG/COBI/TDF/FTC por su mejor perfil de tolerancia y la posibilidad de uso con filtrado glomerular estimado (FGe) superiores a 30 ml/min.

I.d. Toxicidad asociada al TAR

A pesar de los grandes logros conseguidos en términos de eficacia, la aparición de problemas de tolerabilidad y toxicidad a corto y largo plazo (tabla 2), [40], algunos de ellos de gran relevancia clínica, siguen siendo una realidad en el manejo de los pacientes con infección VIH.

Dicha toxicidad, especialmente la que aparece a más largo plazo, derivada en su mayor parte de una exposición prolongada a los diferentes antirretrovirales [41-46], sumada al efecto asociado con el envejecimiento de los pacientes con VIH, las comorbilidades adquiridas y el potencial riesgo de interacción con otros fármacos, obligan a una optimización y personalización de los tratamientos cada vez mayor.

Tabla 2: Efectos adversos asociados de los diferentes fármacos antirretrovirales

Antirretroviral	Evento adverso severo	Evento adverso común (>5%)
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleósidos (ITIAN)		
Tenofovir disopropil Fumarato (TDF) ^{47,48}	Daño tubular, disminución FGe Osteopenia Exacerbación de hepatitis B si retirada del fármaco	--
Abacavir (ABC) ^{49,50}	Reacción de hipersensibilidad Infarto de miocardio	--
Emtricitabina (FTC)	Exacerbación de hepatitis B si retirada del fármaco	--
Lamivudina (3TC)	Exacerbación de hepatitis B si retirada del fármaco	--
Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos nucleósidos (ITINAN)		
Rilpivirina (RPV)	--	Erupción Mareo Sueños anormales
Etravirina (ETV) ⁵¹	Erupción Hepatotoxicidad	Nauseas
Efavirenz (EFV) ⁵²	Erupción, S. Stevens Johnson Hepatotoxicidad Teratogenicidad	Mareo Insomnio Sueños vívidos (>50%) Cefalea Ginecomastia Aumento transaminasas
Nevirapina (NVP) ⁵³	Erupción. Hipersensibilidad Hepatotoxicidad	Aumento transaminasas
Inhibidores de la proteasa (IP)		
Darunavir (DRV) ⁵⁴	S. Stevens Johnson Eritema multiforme Hepatotoxicidad	Rash Nausea. Diarrea
Atazanavir (ATV) ⁵⁵	Bloqueo AV 1º grado Nefrolitiasis	Hiperbilirrubinemia
Lopinavir (LPV) ⁵⁶	Infarto de miocardio	Hipertrigliceridemia Astenia Nauseas, diarrea
Inhibidores de la integrasa (IIN)		
Raltegravir (RAL) ⁵⁷	--	Cefalea Incremento de CPK
Elvitegravir (EVG) ⁵⁸	--	Cefalea Náuseas, diarrea
Dolutegravir (DTG) ⁵⁹	--	Cefalea Trastornos del sueño Insomnio Depresión

AV: Aurículo ventricular, TFG: Tasa de filtrado glomerular estimado

Estas toxicidades suponen una importante carga adicional de comorbilidad a los pacientes y pueden suponer un menoscabo de la adherencia al TAR y precipitar la aparición de fracasos virológicos (FV), por el hecho de que frecuentemente el paciente establece la relación entre la toma de medicamentos y la aparición de síntomas o signos de toxicidad. Así mismo, es importante considerar la toxicidad no cuantificable de forma directa por el paciente, pero que el clínico debe tener en cuenta a la hora de adecuar el tratamiento. En este sentido, la seguridad se haya convertido probablemente en el factor más importante que distinga un fármaco de otro, y que sea garante de la eficacia a largo plazo.

La toxicidad del TAR, especialmente la toxicidad a largo plazo, suele ser infraestimada en los ensayos clínicos, probablemente por el limitado seguimiento de los pacientes (habitualmente estudios limitados a 48-96 semanas). Probablemente ésta sea la razón fundamental que explica las disparidades en la incidencia, prevalencia y repercusión de la toxicidad entre los ensayos clínicos y los estudios de cohortes observacionales en vida real. La cohorte EuroSIDA [60] encontró que entre los años 1999 hasta 2001 el FV supuso el 15-16% de los cambios de tratamiento, pero a partir del año 2001, las interrupciones debidas a problemas de toxicidad alcanzaron un 25%-35% (frente a un 5% de FV). La Antiretroviral Cohort Collaboration (ART-CC) [61] realizó un estudio sobre 18 cohortes europeas y norteamericanas que incluyó 21.801 pacientes reclutados entre los años 2002 y 2009. Se objetivó que el 40% de los pacientes modificó o cambió el tratamiento inicial, siendo la causa más importante la toxicidad. En un estudio de la cohorte suiza [62] entre enero

de 2005 y junio de 2008, los problemas de toxicidad justificaron el 46,6% de los motivos de cambio, especialmente en las primeras 4 semanas (mientras que el FV sólo se describió en 5,9 % de los pacientes). En el análisis de la cohorte española CoRIS [63] entre 2004 y 2008, la toxicidad fue la responsable del cambio de tratamiento en más de 30% de los casos, mientras que el FV lo fue en menos de 6%. En estudios más recientes (figura 5) como el SWITCH AUDIT [64] entre 2010 y 2011 y el SWITCHART [65] entre 2011 y 2012, la simplificación y los problemas de toxicidad fueron las principales razones de cambio de tratamiento.

Estos estudios de cohortes observacionales reflejan por un lado, cómo la toxicidad al TAR y las estrategias de simplificación del mismo han desplazado al FV como principal causa del cambio de tratamiento en los últimos años, y por otro, su utilidad para estimar la incidencia, prevalencia y repercusión de los problemas de toxicidad “en vida real” respecto a los datos proporcionados por los ensayos clínicos.

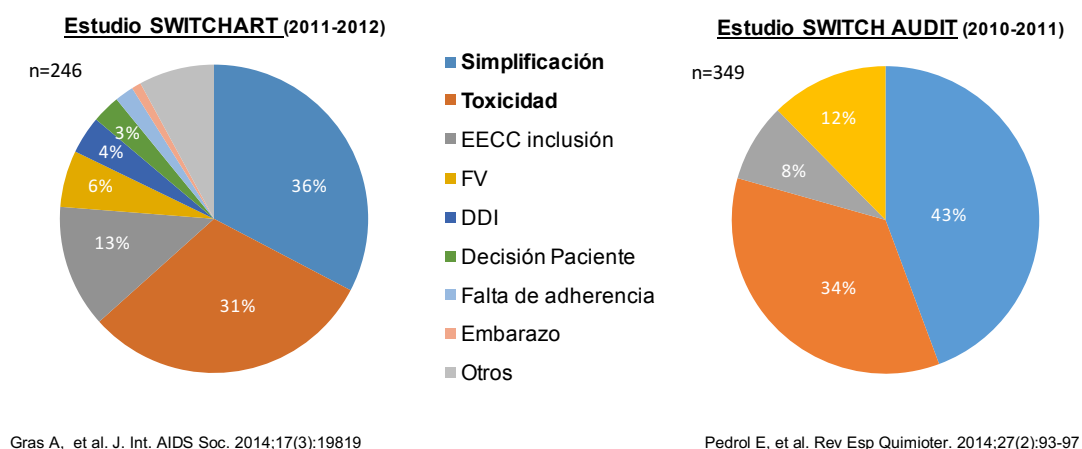


Figura 5. Principales razones de cambio de TAR en estudios de cohortes

I.e. Nuevas estrategias de switching y abordaje

Los cambios de TAR no son siempre debidos a problemas de eficacia con los nuevos antirretrovirales, como se ha visto en la última década. Existen muchas otras razones entre las que podemos destacar intolerancia, problemas de toxicidad, aparición de nuevas comorbilidades, interacciones con otros fármacos, simplificación para disminuir el número de comprimidos o dosis diarias, requerimientos dietéticos, embarazo y el coste del propio TAR. Estos cambios de tratamiento pueden ser *proactivos* cuando se realizan de forma preventiva con objeto de evitar un efecto adverso grave o irrecuperable o *reactivos* cuando se dan cualquiera de las situaciones descritas anteriormente. Como se ha descrito anteriormente la toxicidad asociada con el TAR se ha convertido en la actualidad en la principal razón de dicho cambio (tabla 3).

Tabla 3. Razones de cambio de TAR en base a la toxicidad de los ARV

TAR actual	Motivo del cambio	Necesidad de cambio
EFV	Sintomatología del SNC: mareo, trastornos del sueño	Obligado
TDF	Osteopenia/osteoporosis	Obligado
EFV	Toxicidad subclínica del SNC	No beneficio demostrado
IP/r	Diarrea u otros síntomas gastrointestinales asociados a ritonavir	Obligado
TDF	Disminución del FGe o disfunción tubular, si se demuestra una acción directa de TDF y se corrigen otros factores	Variable, dependiendo de la magnitud del descenso de FGe y de la disfunción tubular así como de la existencia de otros factores causales
IP/r	Dislipemia, alto riesgo cardiovascular	Variable. No se ha demostrado que el cambio sea mejor que el uso de hipolipemiantes ni el impacto sobre el riesgo cardiovascular
Múltiples comprimidos	Comprimido único	No se ha demostrado que el cambio sea necesario en la mayoría de los pacientes

Esta toxicidad, puede ser debida a los efectos del tercer fármaco (ITINAN, IP potenciado o un INI), o más frecuentemente al núcleo básico de ITIAN, preferentemente por el uso de TDF, fármaco usado en la gran mayoría de regímenes actuales y que puede asociar problemas de toxicidad renal y ósea [47,48].

Cuando se cambia un régimen antiretroviral en un paciente con viremia suprimida, es recomendable la utilización de fármacos recomendados en guías para el paciente naïve. No obstante, hay situaciones en las que el clínico, en aras de preservar la seguridad y tolerabilidad del tratamiento, se ve obligado a la utilización de regímenes no siempre suficientemente estudiados en ensayos clínicos [66].

En este sentido, a lo largo de los últimos años se han planteado diversas estrategias terapéuticas, basadas en monoterapias libres de ITIAN [67-69] o terapia dual, cuyo objetivo fundamental ha sido el prevenir y eliminar las toxicidades atribuidas al uso prolongado de TAR, especialmente aquellas relacionadas con los ITIAN de uso más habitual, y en especial a la toxicidad renal y ósea asociada al TDF [47,48].

Dentro de estas estrategias, las más ampliamente utilizadas por los clínicos han sido las biterapias con un IP potenciado y 3TC (DRV/r+3TC, ATV/r+3TC o LPV/r+3TC), (tabla 4) [70-72].

Tabla 4: Estrategia de switching con IP potenciados y 3TC

Estudio	Regimen sin análogos	Comparador	N	Seguimiento	Eficacia
SALT	ATV/r + 3TC	ATV/r + 2 NRTI's	286	48 semanas	No-inferior
OLE	LPV/r + 3TC or FTC	LPV/r + 2 NRTI's	239	48 semanas	No-inferior
DUAL	DRV/r + 3TC	DRV/r + 2 NRTI's	249	48 semanas	No-Inferior
RALAM	RAL + 3TC	Triple terapia	75	24 semanas	En marcha

SALT: Perez-Molina JL et al. 20th International AIDS Conference; July 2014; Melbourne. Abstract LBPE 18. OLE: Gatell JM et al. 20th International AIDS Conference; July 2014; Melbourne. Abstract LBPE17. DUAL: Arribas JR, et al. Glasgow 2016 Octubre 2016. RALAM: Juan A. Arnaiz. CT02284035.

También se han utilizado estrategias libres de análogos, entre las que cabe destacar las biterapias con un INI y un IP potenciado (RAL+DRV/r) [73] o un ITINAN (RAL+ETV) [74] y las más recientemente estudiadas con un IP potenciado o un INI y un ITINAN, (DRV/r+RPV o DTG+RPV respectivamente), (tabla 5), [75,76].

Tabla 5. Estrategias de switching libres de ITIAN

Estudio	Regimen sin análogos	Comparador	N	Seguimiento	Eficacia
SPARE	DRV/r + RAL	LPV/r + FTC/TDF	58	48 semanas	No inferioridad
Calza 2010	DRV/r + RAL		71	48 semanas	84%
PROBE	DRV/r+ RPV	DRV/r + 2ITIAN	60	48 semanas	No inferioridad
KITE	LPV/r + RAL	LPV/r + "ITIAN	60	48 semanas	No inferioridad
BATAR	ATV/r + RAL		43	48 semanas	Más fracasos
Marinero 2016	ATV + RAL		102	96 semanas	90% (48 sem)
BITER	DRV/r + ETV		99	24 semanas	89%
Gazzola 2014	DRV/r + ETV		68	48 semanas	88.8%
Cain 2013	RAL + ETV		35	48 semanas	80%
Monteiro 2014	RAL + ETV		25	48 semanas	84%
Reliquet 2014	RAL + NVP		39	36 meses	82.1%
SWORD	DTG+ RPV	Triple terapia	511	48 semanas	No inferioridad

En otras ocasiones, los clínicos optan por estrategias con 3 fármacos activos, cuyas combinaciones de backbone de análogos, generalmente ABC/3TC y tercer fármaco (RAL, RPV, DRV/r, DRV/c, ATV...), carecen en muchas ocasiones de datos avalados por ensayos clínicos, o éstos son escasos. Es en esta situación donde las cohortes de vida real cobran especial importancia para proporcionar datos de eficacia y seguridad con dichos regímenes.

I.f. Rilpivina y raltegravir como base del *switching*

La RPV es un ITINAN aprobado para el tratamiento de pacientes con VIH-1 por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) [77] en combinación con ITIAN basado en los datos proporcionados por los ensayos clínicos ECHO y THRIVE [78-80]. Dado que la gran mayoría de los pacientes incluidos en ambos ensayos clínicos fueron tratados con la combinación de RPV y dosis fija de TDF/FTC, la indicación en ficha técnica ha sido asociada con TDF/FTC en combinación o co-formulación en STR. Así mismo, se han publicado datos de RPV/TDF/FTC como estrategia de "switching" desde otros regímenes en pacientes virológicamente suprimidos, con buenos datos de eficacia y seguridad/tolerabilidad [81-83]. Sin embargo, hasta la fecha los datos publicados sobre la eficacia y seguridad de RPV en combinación con ABC/3TC en pacientes naïve, son escasos, a pesar de los buenos resultados encontrados en ensayos clínicos pivotaes con un pequeño grupo de 38 pacientes [79] y en un pequeño estudio independiente multicéntrico con 98 enfermos [84]. Como estrategia de switching, los únicos datos disponibles hasta la fecha con dicha estrategia, son los de una pequeña cohorte retrospectiva con 85 pacientes [85].

RAL es un inhibidor de la integrasa (INI), aprobado para el tratamiento de pacientes con VIH-1 por la FDA y la EMEA [86] en combinación con 2 ITIAN, FTC/TDF [87] o ABC/3TC [88], en base a los datos proporcionados por los ensayos clínicos pivotaes. Los abundantes datos de ensayos clínicos y estudios de cohortes en vida real en pacientes naïve indican que preferentemente la combinación RAL con FTC/TDF y con menor soporte científico ABC/3TC, tienen altas tasas de eficacia y seguridad. Como estrategia de cambio de tratamiento en pacientes suprimidos virológicamente, RAL se ha estudiado fundamentalmente en combinación con FTC/TDF [89], siendo muy escasos los datos disponibles en combinación con ABC/3TC [90,91].

En la práctica clínica habitual se ha hecho uso frecuente de las combinaciones RPV+ABC/3TC o RAL+ABC/3TC, entre otros motivos para intentar solucionar la toxicidad derivada del uso de otros ARV, entre ellos frecuentemente el TDF, asociado fundamentalmente con toxicidad renal y ósea.

Dada la ausencia o escasez de registros publicados de dichas pautas como estrategias de switching en pacientes suprimidos, que evalúen las mismas en términos de eficacia, seguridad y tolerabilidad; el objetivo de esta tesis doctoral ha sido proporcionar datos sobre estos 2 regímenes terapéuticos.

Para ello se han realizado 2 estudios (GeSIDA-8314 y GeSIDA-8715) multicéntricos, retrospectivos e independientes que evaluaron con datos de vida real, la eficacia y seguridad de dichas pautas como estrategias de switching en pacientes virológicamente suprimidos durante al menos 24 semanas.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

El switching del TAR en pacientes con infección por el VIH que han alcanzado supresión virológica, por motivos diferentes a la eficacia, es una estrategia segura y eficaz en la práctica clínica actual.

Dada los buenos resultados en términos de eficacia, seguridad y tolerabilidad, de pautas con RPV o RAL con ABC/3TC, utilizadas en ensayos clínicos en pacientes naïve, la utilización de dichas pautas como estrategia de switching reproducirá dichos resultados y supondrá una alternativa a pautas de RPV o RAL en combinación con TDF/FTC.

OBJETIVOS

Objetivo principal

El objetivo principal de ambos estudios fue el análisis de eficacia, entendiendo como tal el porcentaje de pacientes que mantenían la supresión virológica (ARN del VIH-1 <50 copias/ml) a las 48 semanas del cambio de tratamiento.

Este resultado fue analizado (i) por análisis por intención de tratamiento (ITT), incluyendo todos los fracasos registrados, y (ii) análisis por protocolo, analizando exclusivamente los fracasos virológicos (FV).

Objetivos secundarios

Los objetivos secundarios planteados en ambos estudios fueron:

- 1) Análisis de los efectos adversos (EAs), descripción de los mismos, su gravedad y grado de relación con la pauta a estudio. Así mismo se analizó el grado de intervención clínica y el grado de resolución de los mismos.
- 2) Cambios analíticos respecto a la basal de: a) concentraciones séricas de colesterol, LDL-colesterol, HDL-colesterol y triglicéridos, b) cambios séricos de GOT y GPT, c) cambios en el filtrado glomerular estimado (CKD-EPI), d) cambios en el recuento de linfocitos CD4+.
- 3) Análisis de las discontinuaciones de los regímenes a estudio, ya sea debidas al paciente o decididas por el facultativo y razones que han llevado a dichas discontinuaciones.
- 4) Comparación en términos de eficacia y de seguridad de ambas pautas terapéuticas

III. MATERIAL Y MÉTODOS

Material y métodos

III.a. Diseño de los estudios

Estudios independientes (GeSIDA-8314 y GeSIDA-8715), multicéntricos, no controlados y retrospectivos.

III.b. Población y ámbito de los estudios

Pacientes infectados por el VIH-1, virológicamente suprimidos (carga viral VIH-1 < 50 copias/ml) durante un mínimo de 6 meses, que cambiaron de tratamiento a una pauta con RPV+ABC/3TC (GeSIDA-8314) en un estudio y a RAL+ABC/3TC (GeSIDA-8715) en el otro estudio, en diferentes hospitales de toda España (figura 6).

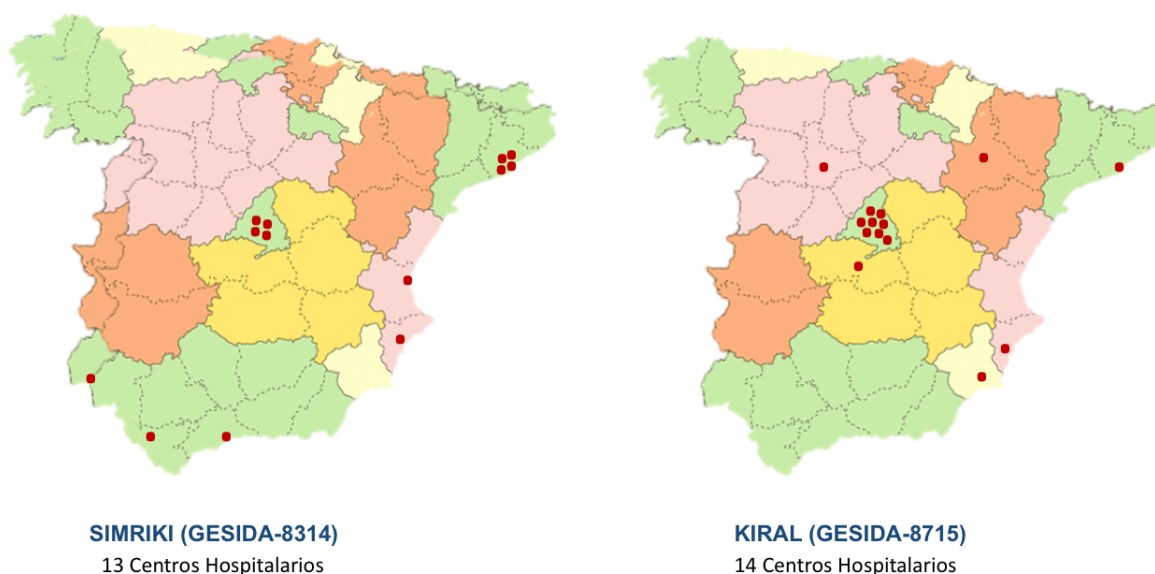


Figura 6. Distribución geográfica de centros participantes en SIMRIKI y KIRAL

La población recogida en ambos estudios comprende los pacientes en los que se realizó switching a pauta con RPV+ABC/3TC hasta marzo del 2014 o RAL+ABC/3TC hasta enero del 2016.

El estudio SIMRIKI comprendió 13 hospitales españoles (Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid. Hospital Universitario La Paz/IdiPAZ, Madrid. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona. Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona. Hospital del Mar, Barcelona. Hospital de Mataró, Mataró. Hospital Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera. Hospital Universitario Infanta Elena, Huelva. Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga. Hospital General Universitario de Alicante. Hospital Clínico de Valencia, Valencia). Se incluyeron los pacientes que habían cambiado de tratamiento a RPV+ABC/3TC hasta marzo del 2014, para garantizar el poder haber completado al menos 48 semanas de seguimiento.

El estudio KIRAL comprendió 14 hospitales españoles (Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid. Hospital Universitario La Paz, Madrid. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid. Hospital Universitario La Princesa, Madrid. Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid. Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid. Hospital General Universitario Santa Lucía, Murcia. Hospital Virgen de la Salud, Toledo. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. Hospital General Universitario de Alicante, Alicante. Hospital de Mataró, Mataró.) Se incluyeron pacientes que hubieran cambiado de tratamiento a RAL+ABC/3TC hasta enero de 2016, con objeto de poder garantizar al menos 48 semanas de seguimiento.

Dentro de cada centro hospitalario hubo un investigador principal responsable del mismo, perteneciente a la Unidad de Enfermedades Infecciosas/VIH.

III.c. Periodo de los estudios

La recogida de datos del estudio SIMRIKI, (GeSIDA-8314) se llevó a cabo entre marzo y mayo del 2015, y del estudio KIRAL, (GeSIDA-8715) entre enero y marzo del 2017. Se incluyeron todos los pacientes que cambiaron a dichas pautas, hasta un año antes del periodo de recogida de datos.

III.d. Criterios de selección

Todos los pacientes incluidos en los estudios cumplieron los siguientes criterios:

- i) Edad \geq 18 años
- ii) Infección documentada por VIH-1
- iii) Cambio desde otro régimen por cualquier motivo a la pauta RPV+ABC/3TC en uno o RAL+ABC/3TC en otro
- iv) ARN del VIH sérico <50 copias/ml al menos 24 semanas antes del cambio a pauta a estudio

Se excluyeron de los estudios a los pacientes con los siguientes criterios:

- i) Pacientes naïve
- ii) Ausencia de registros en historia clínica ya fuera en formato electrónico o en papel
- iii) Pacientes que cambiaran a pauta a estudio pero asociando a su vez otros antirretrovirales

III.e. Definición de los fármacos a estudio

En el SIMRIKI se analizó la pauta constituida por RPV a dosis de 25 mg el comprimido y la co-formulación en un comprimido de ABC/3TC a dosis de 600 y 300 mg respetivamente. La forma normal de administración de dicha pauta es en una sólo toma al día (QD), con comida.

En el estudio KIRAL se analizó la pauta constituida por 2 comprimidos de RAL de 400 mg y la co-formulación en un comprimido de ABC/3TC a dosis de 600 y 300 mg respetivamente. La forma normal de administración de dicha pauta es el RAL dos veces al día (bid) y ABC/3TC en una sólo toma.

III.f. Definición de las variables a estudio

En ambos estudios se recopilaron las siguientes variables a estudio según se refleja en las figuras 7, 8, 9 y 10:

- Variables demográficas: sexo, edad, raza.
- Variables relacionadas con infección por el virus de la hepatitis B y C: el diagnóstico serológico de la infección por virus hepatitis B (VHB) y o C (VHC) fue evaluado de acuerdo con los criterios de la OMS. Se registraron pruebas serológicas mediante ELISA; antígeno de superficie (HbsAg) para VHB y anticuerpos anti-VHC. En caso de positividad de éste último se registró, si estaba disponible, la carga viral plasmática (CVP) del VHC mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), para así determinar la existencia de infección activa o pasada.

- Variables relacionadas con la infección VIH: se incluyó año del diagnóstico de la infección por VIH, vía de adquisición, categoría CDC según clasificación de la OMS, fecha última CVP VIH-1 \geq 50 copias/ml, fecha de primera CVP $<$ 50 copias/ml, nadir de CD4, fecha de cambio de tratamiento o *switching*, motivo del *switching*, tratamiento previo antes del *switching*, fecha de inicio de tratamiento previo al *switching*, estudios de resistencias previos al cambio.

DATOS DEMOGRAFICOS	
Fecha de la visita:	<input type="text"/> D-M-Y
Fecha de nacimiento:	<input type="text" value="07-05-1966"/> D-M-Y
Sexo de nacimiento	<input checked="" type="radio"/> Varón <input type="radio"/> Mujer restablecer el valor
Raza	<input checked="" type="radio"/> Caucásica <input type="radio"/> Negra <input type="radio"/> Hispana <input type="radio"/> Asiática restablecer el valor
CO-INFECCION POR VHB Y VHC	
HBsAg positivo	<input type="radio"/> Si <input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> No disponible restablecer el valor
Anti-VHC	<input type="radio"/> Negativo <input checked="" type="radio"/> Positivo <input type="radio"/> No disponible restablecer el valor
PCR VHC	<input checked="" type="radio"/> No detectable <input type="radio"/> Detectable <input type="radio"/> No disponible restablecer el valor
DATOS DE INFECCION VIH	
Año diagnóstico del VIH	<input type="text" value="1990"/> Si desconocido, poner ND
Vía más probable de adquisición	<input type="text" value="ADVP"/>
Fecha de última carga viral \geq 50 copias/ml: (Detectable)	<input type="text" value="22-11-2016"/> D-M-Y
Fecha de la primera CV $<$ 50 copias/ml: (Indetectable)	<input type="text" value="03-04-2014"/> D-M-Y
Fecha de la última CV $<$ 50 copias/ml: (Indetectable)	<input type="text" value="22-11-2016"/> D-M-Y
Nadir de CD4	<input type="text" value="351"/>
¿Ha presentado el paciente Enfermedad definitiva de SIDA?	<input type="radio"/> Si <input checked="" type="radio"/> No restablecer el valor
Categoría CDC	<input type="radio"/> A <input checked="" type="radio"/> B <input type="radio"/> C restablecer el valor
DATOS DE SWITCHING A RAL+ABC/3TC	
Fecha de switching a RAL+ABC/3TC (basal) :	<input type="text" value="23-10-2014"/> D-M-Y

Figura 7. Variables demográficas y asociadas a Infección VIH y TAR previos

- Variables analíticas: se registrarán parámetros de bioquímica (glucosa, creatinina, TFG_e, GOT, GPT, GGT Fósforo, bilirrubina, colesterol, Colesterol-HDL, Colesterol-LDL, triglicéridos) medidos en mg/dl y U/l según correspondiera, linfocitos CD4⁺ en células/mm³, cuantificación de ARN de VIH-1 en copias/ml y estudios genotípicos de resistencia a antirretrovirales cuando estos estaban disponibles en los pacientes que presentaron FV.

VALORES BIOQUIMICA	
En caso de no disponer de valor rellenar con ND	
Fecha de Analítica:	04-06-2013 <small>31</small> D-M-Y
Glucosa	78 mg/dl
Creatinina	0.67 mg/dl
Tasa Filtrado Glomerular Estimado	113 ml/min/1.73m ²
Fósforo	3.7 mg/dl
AST	26 U/L
ALT	16 U/L
Fosfatasa Alcalina	39 U/L
Bilirrubina total	0.50 mg/dl
Colesterol total	177 mg/dL
Col-HDL	63 mg/dl
Col-LDL	101 mg/dl
Triglicéridos	66 mg/dl
CD4 Y CV DE VIH-1	
Fecha CD4 y CV de VIH	04-06-2013 <small>31</small> D-M-Y
Linfocitos CD4	203 CD4/mm ³
Porcentaje de CD4	29 %
Linfocitos CD8	 CD8/mm ³
Carga viral del VIH-1 < 50 copias/ml	<input checked="" type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO restablecer el valor

Figura 8. Variables analíticas basales y semanas 4-8, 12-16, 24-28, 32-36 y 44-48

Los datos de laboratorio se registraron al inicio y en las semanas 4-8, 12-16, 24-28, 32-36 y 44-48, dependiendo de la rutina clínica de cada hospital.

Las diferentes técnicas de laboratorio utilizadas en cada centro, cumplían con todos los estándares de calidad requeridos.

- Fracaso de tratamiento: se consideró en cualquiera de las siguientes situaciones:

- 1) Fracaso virológico, definido como dos determinaciones consecutivas de ARN del VIH-1 >50 copias/ml o una sola determinación >50 copias/ml si se asoció cambio de tratamiento
- 2) Interrupción del tratamiento por decisión del paciente
- 3) Cambio régimen de tratamiento por razones no relacionadas con FV
- 4) Cambios por simplificación
- 5) Cambios por EAs
- 6) Datos incompletos o pacientes ausentes.

- Adherencia y tolerabilidad: la adherencia al tratamiento se registró, cuando estaba disponible, basada en el porcentaje de cumplimentación del tratamiento, como buena (>90%), regular (80%-90%) y mala (<80%).

La tolerabilidad se registró como buena cuando el paciente no describía problemas o incidencias clínicas con las tomas del tratamiento y mala cuando ocurría lo contrario.

¿Se ha registrado adherencia al tratamiento?	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No	restablecer el valor
Porcentaje de adherencia a pauta RAL+ABC/3TC	<input type="text"/>	
Tolerabilidad a la nueva pauta con RAL+ABC/3TC	<input type="text"/>	
¿Ha experimentado el paciente algún efecto adverso relacionado con la pauta RAL+ABC/3TC desde la última visita?	<input type="text"/>	
¿El paciente continua con la pauta RAL+ABC/3TC desde la última visita?	<input type="text"/>	

Figura 9. Variables relacionadas con adherencia y tolerancia del tratamiento

- Eventos adversos (EAs): entendiendo como tales cualquier complicación clínica que se registrara en la historia clínica mientras el paciente se encontraba con la pauta del estudio. Se analizó la severidad de los mismos según la clasificación de la OMS y se registró, según disponibilidad en cada paciente, la asociación de dicho efecto adverso con la medicación en estudio.

<input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 Ej: Si 3 EAs SELECCIONAR casillas 1, 2 3 Si 4 EAs SELECCIONAR casillas 1,2,3,4	
NUMERO DE EFECTOS ADVERSOS	
EFFECTO ADVERSO 1	
Fecha inicio EA	<input type="text"/> D-M-Y
Fecha fin EA	<input type="text"/> D-M-Y
Clasificación según gravedad del EA	<input type="radio"/> Leve <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grave restablecer el valor
Descripción del EA <input type="text"/> Expandir	
Causalidad del EA con pauta de RAL+ABC/3TC:	<input type="text"/>

Figura 10. Variables relacionadas con eventos adversos del tratamiento

III.f. Recogida de datos

En ambos estudios, los pacientes fueron identificados mediante una búsqueda sistemática de las bases de datos de cada hospital, ya fueran electrónicas o con registros en papel. En todos los pacientes se había estudiado el HLA*B5701 antes del inicio del tratamiento con ABC/3TC, con objeto de evitar reacciones de hipersensibilidad [92]. Los datos para el estudio se recogieron retrospectivamente de los expedientes clínicos de cada paciente, siendo anonimizados y registrados en bases de datos electrónicas on-line proporcionada por GeSIDA en estudio SIMRIKI o con REDcap [93] en estudio KIRAL, cumpliendo ambas con todos los requerimientos de privacidad y seguridad para estudios de investigación clínica.

III.g. Consideraciones éticas

El protocolo de ambos estudios fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Clínica del Hospital Universitario Gregorio Marañón (anexo X.b) con los códigos SEI-RIL-2014-02 (GeSIDA-8314) y LEO-RAL-2015-01 (GeSIDA-8715), de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki de 2013. En algunos centros, los estudios requirieron la aprobación local de otros Comités de Ética. No fue preciso la firma de consentimiento informado por parte de los pacientes dado que los datos recogidos correspondían a rutina clínica, eran retrospectivos y estaban anonimizados. El protocolo de ambos estudios fue evaluado por la AEMPS quien le proporcionó la clasificación de Estudio post-autorización con otros diseños diferentes al de seguimiento prospectivo (EPA-OD), (anexo X.c).

III.h. Análisis estadístico

Las variables que no siguieron una distribución normal se describieron utilizando la mediana y rango Inter cuartil (RIQ). Las variables nominales se describieron como números y porcentajes. Las muestras pareadas se compararon utilizando la prueba T de Student (variables normalmente distribuidas) y la prueba de Wilcoxon (variables no distribuidas normalmente). La normalidad de las variables se probó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov-Lilliefords.

La asociación entre las variables cualitativas se evaluó utilizando la prueba χ^2 cuando la muestra era suficientemente grande o la prueba exacta de Fisher cuando no lo era. Los intervalos de confianza del 95% se calcularon sobre la base de la puntuación híbrida Newcombe-Wilson. Los análisis de los cambios en estas variables a lo largo de las 48 semanas de tratamiento se analizaron utilizando modelos lineales generales (GLM). Para el objetivo primario se utilizó la proporción de pacientes con ARN de VIH-1 < 50 copias/ml en semana 48. El análisis comparativo de ambos estudios se realizó haciendo uso de la prueba χ^2 .

En el estudio GeSIDA-8314 todos los análisis se realizaron utilizando el programa estadístico IBM SPSS Statistics para Windows®, Versión 21.0 (SPSS, Chicago, IL, EUA). En el estudio GeSIDA-8715 se usó el paquete R v.3.3.2 (R Development Core Team 2014) [94].

III.i. Promotor de los estudios y permisos

El promotor de ambos estudios, GeSIDA-8314 y GeSIDA-8715, ha sido la fundación SEIMC-GeSIDA, que ha proporcionado los medios necesarios para la realización de los mismos. Así mismo, ha dado autorización al Investigador Principal de ambos estudios, Jesús Troya, para la utilización de los mismos en su proyecto de tesis doctoral (anexo X.a).

IV. RESULTADOS

Resultados

IV.a. Descripción de las poblaciones a estudio

El estudio SIMRIKI con RPV+ABC/3TC incluyó 205 pacientes y el KIRAL con RAL+ABC/3TC 467 pacientes. Las características basales de los estudios se resumen en las tablas 6 y 7 respectivamente. En ambos estudios el sexo predominante fue el masculino, 76% en SIMRIKI y 75.4% en KIRAL, con una mediana de edad de 49 años en ambos casos.

El factor de riesgo para infección VIH-1 más frecuente fueron en el estudio SIMRIKI las relaciones heterosexuales, (65 casos, 31,7%) y en estudio KIRAL el uso de drogas intravenosas, (226 casos, 48,4%). Una elevada proporción de pacientes presentaba diagnóstico previo de evento SIDA, 54 (26,3%) frente a 228 (48,8%) pacientes y co-infección activa por virus de la hepatitis C (VHC) en 41 (20%) y 156 (33,4%) pacientes respectivamente. Basalmente, antes del cambio, la mediana de linfocitos CD4+ fue superior a 500 células/ μ l en ambos grupos, 667 (IQR: 399) vs 580 (IQR: 409) pacientes, y el nadir de linfocitos CD4+ fue inferior a 200 células/ μ l, en 198 casos (IQR: 201) en estudio SIMRIKI frente a 169 (IQR: 209) en KIRAL. La mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico de infección VIH-1 hasta el momento del cambio a RPV+ABC/3TC fue 13,1 años (IQR: 12,6) y a RAL+ABC/3TC 17 años (IQR: 12), y el tiempo medio con ARN de VIH-1 < 50 copias/ml, fue 6,2 (IQR: 6, 7) y 5,2 (IQR: 7,7) años respectivamente.

Antes del cambio de tratamiento, los ITINAN constituyeron el tercer fármaco más usado en el grupo del estudio SIMRIKI, 122 (54,1%) pacientes, frente a lo

registrado en el estudio KIRAL donde fueron los IP potenciados, con 225 (48,2%) pacientes. El grupo de ITIAN acompañante con ABC/3TC fue la combinación más frecuente usada en ambos grupos, presente en 69,7% y 47,3% respectivamente.

Tabla 6. Características basales de los pacientes del estudio SIMRIKI

Parámetros	(n=205)
Demográficos	
Edad (años); mediana (IQR)	49 (13; 41-54)
Género; n (%)	
Varón	155 (75,6)
Factores de riesgo VIH; n (%)	
HSH	62 (30,2)
Relaciones heterosexuales	65 (31,7)
UDI	61 (29,7)
Otros/desconocidos	17 (8,3)
CD4 y carga viral VIH	
CD4 basales; mediana (IQR)	
CD4 absolutos (células/ μ l)	667 (399; 471-870)
CD4 %	31 (23-38)
Nadir CD4 (células/ μ l); mediana (IQR)	198 (201; 87-288)
Diagnóstico previo SIDA; n (%)	54 (26,3)
Tiempo desde diagnóstico VIH (años); mediana (IQR)	13,1 (12,6; 6,1-18,7)
Meses con carga viral indetectable (<50 copias/ml); mediana (IQR)	74,8 (81,2; 35,8-117,0)
Co-infecciones; n (%)	
VHB (HbsAg +)	4 (2)
VHC (PCR +)	41 (20)
Razones de cambio; n (%)	
Toxicidad/tolerabilidad	124 (60,5%)
Simplificación	41 (20%)
Criterios del clínico*	23 (11,2%)
Reducción de costos	3 (1,5%)
Razones desconocidas	14 (6,8%)
ARV previos; n (%)	
Análogos nucleós(t)idos	
ABC	144 (70,2)
TDF	53 (25,8)
AZT	11 (5,4)
Inhibidores de la proteasa	
ATV/r	24 (11,7)
DRV/r (monoterapia: 2)	22 (10,7)
LPV/r (monoterapia: 2)	9 (4,4)
Otros	8 (3,9)
No análogos nucleósidos	
EFV	99 (48,3)
ETV	13 (6,3)
NVP	6 (2,9)
RPV	4 (1,9)
Inhibidores de la integrasa	
RAL	3 (1,5)

ABC: abacavir; ARV: antirretrovirales; ATV: atazanavir; AZT: zidovudina; DRV: darunavir; EFV: efavirenz, ETV: etravirina. HSH: hombres que tienen sexo con hombres; ITIAN: inhibidores transcriptasa inversa análogos nucleós(t)idos; ITINAN: inhibidores transcriptasa inversa no análogos nucleósidos; LPV: lopinavir; NVP: nevirapina; RAL: raltegravir; RPV: rilpivirina; SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida; TDF: tenofovir; UDI: usuarios de drogas intravenosas; VHB: virus hepatitis B, VHC: virus hepatitis C;

* Potenciales interacciones, mejor perfil, decisión personal.

Tabla 7. Características basales de los pacientes del estudio KIRAL

PARÁMETROS	n = 467
Demográficos	
Edad (años); mediana (IQ)	49 (45-53)
Género; n (%)	
Varón	352 (75.4)
Factores de riesgo VIH; n (%)	
UDI	226 (48.4)
Relaciones heterosexuales	91 (19.5)
HSH	90 (19.3)
Relaciones bisexuales	7 (1.5)
Otros/Desconocidos	51 (10.9)
CD4 y carga viral VIH	
CD4 basales; mediana (IQ)	
CD4 absolutos (células/ul)	580 (372-781)
CD4 %	28 (13)
Nadir CD4; mediana (IQ)	169 (65-274)
Diagnóstico SIDA; n (%)	228 (48.8)
Tiempo desde diagnóstico de VIH (años); mediana (IQ)	17 (10-22)
Meses con carga viral indetectable (<50 copias/ml); mediana (IQ)	62 (2.2-9.9)
Co-infecciones; n (%)	
VHB (Hbsag +)	14 (3.0)
VHC (PCR +)	156 (33.4)
Razones para el cambio; n (%)	
Toxicidad/tolerabilidad	197 (42.2)
Criterio del clínico*	133 (28.5)
Razones no conocidas	123 (26.3)
Simplificación	38 (8.1)
Reducción de costes	4 (0.9)
cART previos; (MT o BT); n (%)	
Régimen de un sólo comprimido (STR)	
DTG/ABC/3TC	3 (0.6)
RPV/FTC/TDF	4 (0.9)
EFV/FTC/TDF	20 (4.3)
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITINAN)	
RPV 25 mg	12 (2.6)
EFV 600 mg	30 (6.4)
NVP 200 (400) mg	18 (3.8)
ETV 200 (400) mg	20 (4.3)
Inhibidores de la proteasa (IP)	
LPV 200 (800) mg	38 (8.1)
FPV 700 (1400) mg	31 (6.6)
ATV 200 (400) mg	65 (13.9)
ATV 300 mg	25 (5.3)
DRV 400 (800) mg o 800 mg	47 (10.1)
DRV 600 (1200) mg	19 (4.1)
Inhibidores de la integrasa (INI)	
RAL 400 (800) mg	118 (25.3)
Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleós(t)idos (ITIAN)	
ABC/3TC	221 (47.3)
FTC/TDF	124 (26.5)
AZT/3TC/ABC	22 (4.7)
3TC	36 (7.7)
ABC	11 (2.3)
FTC	7 (1.5)
TDF	8 (1.7)
AZT	21 (4.5)
Inhibidores de la entrada (INE)	
MVC	5 (1.1)
Monoterapia; n (%)	18 (3.8)
LPV 200 (800) mg	7 (1.5)
DRV 400 (800) mg o 800 mg	11 (2.3)
Terapia Dual; n (%)	17 (3.6)
LPV 200 (800) mg (+3TC: 3; +RAL: 1)	4 (0.8)
DRV 400 (800) mg o 800 mg (+3TC: 4; +RAL: 3; +ETV: 2; +NVP: 1)	10 (2.1)
ATV 300 mg	1 (0.2)
RAL 400 mg (+DRV: 3; +LPV: 1; +ETV: 1; +NVP: 1)	6 (1.3)

3TC: lamivudina, ABC: abacavir, ARV: antirretrovirales; ATV: atazanavir; AZT: zidovudina; DTG: dolutegravir; DRV: darunavir; EFV: efavirenz, EVG: elvitegravir; FPV: fosamprenavir, FTC: emtricitabina; HSH: hombres que tienen sexo con hombres; MVC: maraviroc; NVP: nevirapina; LPV: lopinavir; RAL: raltegravir, RPV: rilpivirina, SIDA: síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida. STR: Single tablet régimen, TDF: tenofovir, UDI: usuarios de drogas intravenosas; VHB: virus hepatitis B; VHC: virus hepatitis C * Potenciales interacciones, mejor perfil, decisión personal.

Los principales motivos de cambio de tratamiento fueron los problemas de toxicidad/tolerabilidad en ambos estudios, 124 (60,5%) y 197 (42,2%) pacientes respectivamente. En el estudio SIMRIKI el principal tipo de toxicidad fueron los problemas neuropsiquiátricos, 82 pacientes (66,1%), y en el estudio KIRAL, de los 197 pacientes registrados, sólo en 129 había información disponible, siendo la principal causa los problemas de toxicidad renal, 55 (27,9%) pacientes.

No hay información registrada sobre la resolución de dichas toxicidades en estudio SIMRIKI y en estudio KIRAL se registró su resolución en 130 de los 197 pacientes (66%) donde se registraron problemas.

IV.b. Análisis de eficacia de las estrategias de switching

En términos de eficacia, la pauta con RPV+ABC/3TC alcanzó el objetivo primario de eficacia en 187 de los 205 pacientes (91,2% [95% IC, 86,5-94,7]) por análisis por ITT y en 187 de los 192 pacientes, (97,4% [95% IC, 94-99,1]) por análisis por protocolo. La pauta con RAL+ABC/3TC alcanzó el objetivo primario de eficacia en 371 de los 467 pacientes (79,4% [IC del 95%, 71,8-87,0]) por análisis por ITT y en 371 de los 380 pacientes (97,6% [IC del 95%: 96,4-99,0]) en análisis por protocolo.

En estudio KIRAL se realizó un análisis de supervivencia porque más del 10% de los fracasos se debieron a razones que no estaban directamente relacionadas con la seguridad o eficacia del régimen. La tasa de supervivencia global a las 48 semanas fue de 98% (figura 11). Al comparar esta curva de supervivencia con otra en la que el 100% de los pacientes alcanzaban el objetivo primario no se objetivaron diferencias significativas ($P = 0,242$).

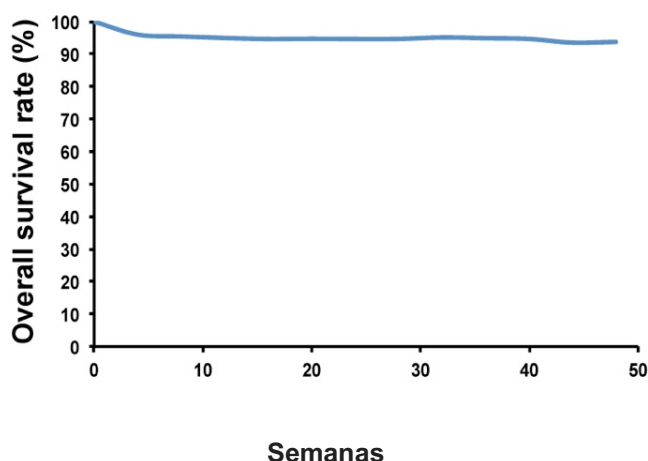
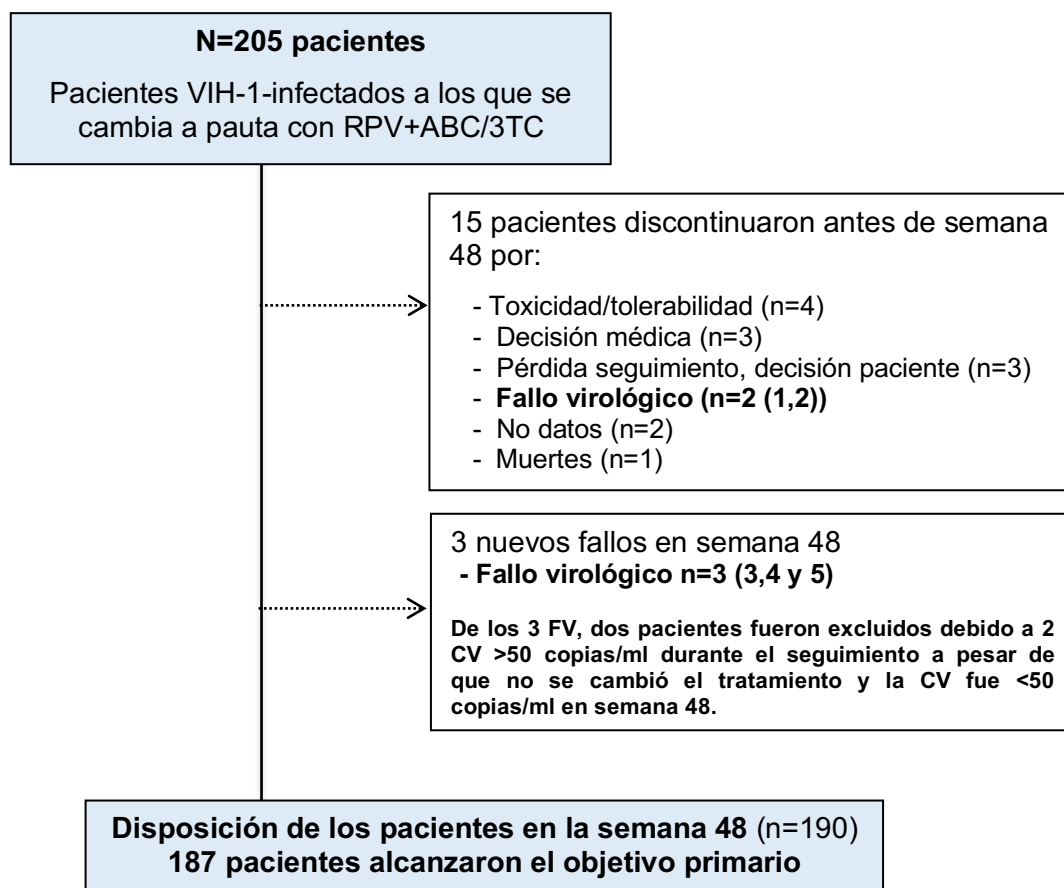


Figura 11. Análisis de supervivencia post-hoc de los pacientes en estudio KIRAL

En estudio SIMRIKI (figura 12), se registraron 18 fracasos, siendo las principales razones los problemas de toxicidad/tolerabilidad (4 pacientes, 2%), la decisión del clínico (3 pacientes, 1.5%), y los fallos virológicos (5 pacientes, 2.4%). De estos 5 fracasos virológicos, 3 se registraron en la semana 48 y 2 habían continuado con la pauta de RPV+ABC/3TC a pesar de haber presentado 2 determinaciones consecutivas de ARN de VIH-1 detectable a bajo nivel. Ambos pacientes alcanzaron la semana 48 de tratamiento con ARN de VIH-1 <50 copias/ml.

De los otros 3 FV, 2 presentaron determinaciones de ARN de VIH-1 por encima de 1000 copias/ml y se realizó estudio de resistencia genotípica objetivándose mutaciones que comprometían la pauta; un paciente presentaba mutaciones M41L, M184V, T215F, K219Q para el grupo de los ITIAN y A98G, K103N, K238T para los ITINAN y el otro paciente mutaciones A62V, M184V para ITIAN y mutación E138K para ITINAN.



Objetivo primario

ITT análisis*
91,2% (187/205);
95% IC, 86,5-94,7

OT análisis**
97,4% 187/(187+5FV)
95% IC, 94-99,1

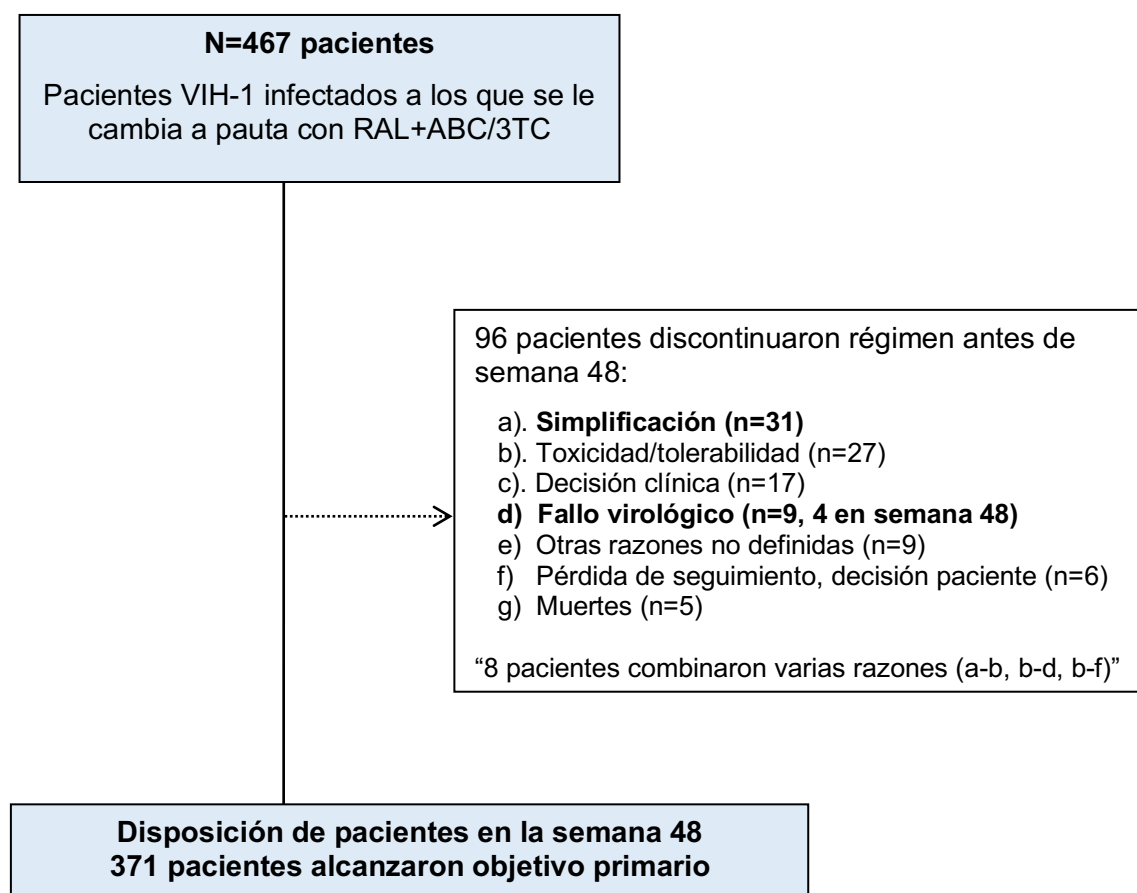
Fracasos virológicos definidos por protocolo (n=5)

FV	CV >50 antes de semana 48	CV <50 en semana 48	Cambio ARV durante el periodo a estudio
1	Si	-	Si
2	Si	-	Si
3	Si	Si	No
4	Si	Si	No
5	No	No	Si

ARV: antirretrovirales; CV: carga viral; * ITT análisis: incluidos todos los pacientes registrados (pacientes incompletos o perdidos fueron incluidos como fracasos); **OT análisis: excluidos pacientes que discontinuaron tratamiento por razones no virológicas; FV: fracaso virológico.

Figura 12. Diagrama de flujo del estudio SIMRIKI (RPV+ABC/3TC)

En el estudio KIRAL (figura 13) se registraron 96 fracasos siendo los principales motivos la simplificación del tratamiento (31 pacientes, 6,6%), los problemas de toxicidad/tolerabilidad (27 pacientes, 5,8%), la decisión del médico (17 pacientes, 3,6%) y los fallos virológicos (9 pacientes, 1,9%).



Objetivo primario

ITT análisis:
(Incluidas causas no virológicas)
79.4% (371/467); [95% IC, 71.8-87]

Análisis por protocolo:
(Excluidas causas no virológicas)
97.6% 371/(371+9 FV) [95% IC, 96.4-99.0]

Fallos virológicos definidos por protocolo (n=9)

CV	CV >50 cop/ml antes semana 48	RAL QD	Mutaciones de resistencias ITIAN pre-existentes
1	+	+	+
2	-	+	-
3	+	+	-
4	+	+	-
5	-	-	+
6	-	-	-
7	-	-	-
8	+	-	-
9	+	-	-

CV: carga viral; QD: una vez al día; VF: fallo virológico

Figura 13. Diagrama de flujo del estudio KIRAL (RAL+ABC/3TC)

En el estudio KIRAL, de los 9 pacientes (1,9%) con fracaso virológico, se realizaron pruebas de resistencia genotípica en 7 de los 8 pacientes que presentaban una CVP de más de 1.000 copias/ml. Se detectaron mutaciones que comprometían a RAL, ABC o 3TC en 6 pacientes; 4 de ellos tenían mutaciones que comprometían a todos los fármacos. Estos estudios incluyeron mutaciones de resistencia a ITIAN (M41L, K65R, D67N, K70T, L74V, M184V, T215F y L210W) y mutaciones de resistencia a INI (N155H, L163E y G163H). Dos de estos pacientes habían presentado mutaciones de resistencia a ITIAN (K65R, K70T y M184V) en pruebas de resistencia genotípica previas, antes de cambiar a pauta con RAL + ABC / 3TC.

Así mismo, 4 de los pacientes con fracaso virológico definido por protocolo estaban usando RAL una vez al día (QD) siguiendo una indicación fuera de guía [80], y 1 de ellos asociaba también mutaciones de resistencia a ITIAN preexistentes antes del cambio.

IV.c. Análisis de seguridad. Eventos adversos

En estudio SIMRIKI se describieron 38 eventos adversos (EAs) en 32 pacientes (15,6%), (tabla 8). Los EAs más frecuentes fueron los digestivos (11 pacientes, 5,3%). No fue precisa la intervención clínica en 33 de los EAs y 25 de ellos se resolvieron. Fue preciso discontinuar el tratamiento en 3 pacientes (1,5%), que habían requerido intervención médica (insomnio/depresión, mareo, y epigastralgia). Ningún EA severo se relacionó con el tratamiento y sólo en 3 pacientes se relacionó con EA de grado moderado. En 25 EAs no se encontró asociación entre el evento y el tratamiento.

Tabla 8. Revisión de los efectos adversos con pauta RPV+ABC/3TC

Resumen de eventos adversos	
Pacientes con ≥ 1 EAs	32
Número total de EAs	38
Pacientes con ≥ 1 EAs Grado 3 o 4	4
Número total de EAs Grado 3 o 4	5
Pacientes con EAs serios	1
Número total de EAs serios	1
Discontinuaciones debidas a EAs	3*
Muertes	1
Tipos de eventos adversos	
Digestivos	11
Neuro-psiquiátricos	7
Infecciosos	7
Sistémicos	7
Dermatológicos	3
Cardiovasculares	3
Severidad de eventos adversos	
Severo (fatal o compromiso vital)	1
Moderado (requiere tratamiento médico u hospitalización)	5
Leve (síntomas no requieren intervención médica)	32
Asociación eventos adversos con RPV+ABC/3TC	
Relacionados	2
Probables	5
Posibles	3
Improbables	3
No relacionados	25

*Insomnio/depresión, mareo, epigastralgia

En el estudio KIRAL se objetivaron 73 EAs en 64 pacientes (tabla 9). Los EAs más frecuentes fueron los digestivos (15 pacientes, 3,2%), seguidos por neuropsiquiátricos (11 pacientes, 2,3%). Los EAs se resolvieron en 67,2% de los pacientes (43/64). La intervención clínica fue necesaria en 20/64 pacientes (31,2%) y los AEs se resolvieron tras la intervención en 15/20 pacientes (75,0%). En 40/73 eventos (54,8%), los médicos no encontraron ninguna relación entre el EA y el tratamiento con RAL+ABC/3TC o tal relación fue improbable. Sólo en 6/73 eventos (8,2%) la asociación con el tratamiento fue clara, y probablemente relacionada en 27/73 eventos (37,0%).

Tabla 9. Revisión de los efectos adversos con pauta RAL+ABC/3TC

Características	n EAs	% EA	n pts	% pts
Resumen de eventos adversos				
Pacientes con ≥ 1 EAs			64	13,7
Número total de EAs	73			
Discontinuación debida a EAs	29	39,7	27	5,8
Muertes	5	6,8	5	1,1
Resolución	50	68,5	43	67,2
Tipos de eventos adversos				
Digestivos (intolerancia digestiva, reflujo, ictericia, dolor abdominal, pancreatitis, encefalopatía hepática)	15	20,5	15	23,4
Neuro-psiquiátricos (insomnio, depresión, ansiedad, cambios de humor)	14	19,1	11	17,2
Dermatológicos (lesiones cutáneas, erupción, prurito)	6	8,2	6	9,4
Infecciosos (neumonía, pielonefritis, ileocolitis por shigella, malaria)	5	6,8	5	7,8
Reumatológicos (artralgias)	4	5,5	4	6,2
Metabólicos (hipercolesterolemia, debut diabético)	3	4,1	3	4,7
Cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, ACVA)	2	2,7	2	3,1
Renal (insuficiencia renal)	2	2,7	1	1,6
Respiratorios (tromboembolismo de pulmón)	1	1,4	1	1,6
Miscelánea (astenia, mialgias-debilidad, anemia, neutropenia, linfoma, carcinoma duodenal, carcinoma urotelial, trasplante hepático)	21	28,8	16	25,0
Severidad de eventos adversos				
Grado 3-4 (fatal o compromiso vital)	8	10,9	8	1,7
Grado 2 (requiere tratamiento médico u hospitalización)	14	19,2	12	2,6
Grado 1 (no requiere intervención médica)	51	69,8	44	9,4
Asociación de eventos adversos con RAL+ABC/3TC				
Relacionado	6	8,2	4	0,9
Probable	27	37,0	24	5,1
Improbable	14	19,2	12	2,6
No relacionado	26	35,6	24	5,1

EA: eventos adversos, pts: pacientes

Los EAs de grado 3 (8 eventos en 8 pacientes), no estuvieron relacionados con el tratamiento, y los EAs de grado 2 (14 eventos en 12 pacientes), se

asociaron con el tratamiento sólo en 3 pacientes (25%). Por lo tanto, la mayoría de los EAs asociados al tratamiento fueron de grado 1 (30/33, 90,9%).

IV.d. Análisis de seguridad. Valores analíticos

Respecto a las variables analíticas que incluían perfil hepático, renal y lipídico, en el estudio SIMRIKI se objetivaron cambios significativos en perfil renal y lipídico en la semana 48 respecto a los registros basales (tabla 10).

En el perfil renal se objetivó un ligero incremento del filtrado glomerular (FGe), 1,1 ml/min/1,73 m² (-4,8 a 10) en la semana 48, $P<0,01$. Este incremento, se observó principalmente en pacientes que provenían de pautas que contenían TDF, presentando este grupo un incremento significativo de 7 ml/min/1,73 m² (-5,8 a 13,1), $P<0,04$.

El perfil lipídico presentó un leve descenso en los niveles de colesterol total, -9,1% (mediana cambio, IQR, -18 [-47 a 3] mg/dl); LDL-colesterol -8,9% (-10,8 mg/dl [-43 a 9 mg/dl]); HDL-colesterol, -7% (-4 mg/dl [-9 a 1 mg/dl]) y triglicéridos, -15% (-19 mg/dl [-51 a 12 mg/dl]); $P<0,001$.

No se objetivaron cambios significativos en los valores analíticos hepáticos; aspartato aminotransferasa (GOT), alanina aminotransferasa (GPT) y bilirrubina (BILIR); pero si un ligero descenso en los niveles de gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT) -18,5 IU/l (-41,7 a -7 IU/l) y de fosfatasa alcalina (FA) -16,4 IU/l (-35 a -5 IU/l), $P<0,01$, especialmente en el grupo de pacientes que usaron EFV como parte del tratamiento previo.

Tabla 10. Valores de laboratorio en visita basal y semana 48 en estudio SIMRIKI

PERFIL LIPÍDICO		N	Mediana	P. 25	P. 75	p
Colesterol total	Basal (mg/dl)	192	202,9	178,0	233,1	
	Semana 48 (mg/dl)	179	186,0	158,0	209,0	
	Cambio	167	-18,0	-47,0	3,0	<0,001 ^{\$}
	Porcentaje cambio	167	-9,1	-22,1	1,6	
HDL-colesterol	Basal (mg/dl)	151	49,0	40,2	62,0	
	Semana 48 (mg/dl)	152	46,0	39,0	58,0	
	Cambio	123	-4,0	-9,0	1,0	<0,001 [¥]
	Porcentaje cambio	123	-7,0	-17,1	2,0	
LDL- colesterol	Basal (mg/dl)	144	123,7	93,5	153,5	
	Semana 48 (mg/dl)	146	113,8	91,0	135,0	
	Cambio	118	-10,8	-43,0	9,0	<0,001 ^{\$}
	Porcentaje cambio	118	-8,9	-27,1	10,7	
Triglicéridos	Basal (mg/dl)	190	134,5	84,0	204,0	
	Semana 48 (mg/dl)	180	108,0	75,5	163,5	
	Cambio	167	-19,0	-51,0	12,0	<0,001 [¥]
	Porcentaje cambio	167	-15,0	-33,5	12,3	
PERFIL HEPÁTICO						
Aspartato aminotransferasa	Basal (IU/l)	164	25,0	20,0	34,0	
	Semana 48 (IU/l)	155	24,0	20,0	31,0	
	Cambio	140	0,5	-4,0	4,0	0,953 [¥]
Alanina aminotransferasa	Basal (IU/l)	189	25,8	17,0	40,0	
	Semana 48 (IU/l)	181	25,0	18,0	40,0	
	Cambio	167	1,0	-9,0	8,0	0,931 [¥]
Gamma-glutamil transpeptidasa	Basal (IU/l)	167	39,0	23,0	71,4	
	Semana 48 (IU/l)	165	29,0	21,0	53,0	
	Cambio	143	-7,0	-26,0	2,0	<0,001 [¥]
Fosfatasa alcalina	Basal (IU/l)	177	87,0	68,0	108,0	
	Semana 48 (IU/l)	151	75,0	62,0	90,0	
	Cambio	145	-12,0	-29,0	-1,0	<0,001 [¥]
Bilirrubina	Basal (IU/l)	154	0,5	0,4	0,70	
	Semana 48 (IU/l)	139	0,5	0,4	0,6	
	Cambio	122	0,0	-0,1	0,1	0,812 [¥]
PERFIL RENAL						
Filtrado glomerular estimado	Basal (ml/min/1,73m ²)	127	82,0	71,0	97,0	
	Semana 48 mL/min/1,73m ²	147	89,4	74,6	99,6	
	Cambio	107	1,1	-4,8	10,0	<0,01 [¥]
LINFOCITOS CD4+						
CD4 absolutos	Basal (cél/μl)	197	667	471	870	
	Semana 48 (cél/μl)	174	741	505	942	
	Cambio	167	48	-50	189	<0,001 [¥]
% CD4	Basal	199	31,0	23,7	38,0	
	Semana 48	175	34,0	27,0	38,8	
	Cambio	170	1,2	-1,3	4,1	<0,001 [¥]

^{\$} p muestras pareadas T-test (paramétricas). [¥] p Wilcoxon Signed-Rank test (no paramétricas)

La mediana de linfocitos CD4+ tanto en valor absoluto, como en valor porcentual, presentó un incremento significativo en 48 células/ μ l (-50 a 189) y 1,2% (-1,3% a 4,1%), respectivamente, $P < 0,001$.

En el estudio con RAL+ABC/3TC (tabla 11) no hubo cambios significativos en perfiles hepático, renal y lipídico durante el período entre visita basal y semana 48 ($P > 0,131$). En el perfil renal no se objetivaron cambios significativos en TFGe de forma global, ni en el subgrupo de pacientes que venían de pautas que incluían TDF.

Las excepciones a esto fueron los niveles de GPT, FA, BILIR y HDL-colesterol. Los valores de GPT fueron más bajos al inicio que en cualquier otra determinación intermedia excepto en las de 48 semanas ($P < 0,046$). Los niveles de FA fueron mayores al inicio y a las 48 semanas que en las determinaciones intermedias, y se observó una tendencia opuesta para los valores de BILIR ($P < 0,050$). Los valores de HDL-colesterol fueron mayores a las 48 semanas que en cualquier otro momento ($P < 0,007$).

La mediana de linfocitos CD4+ tanto en valor absoluto, como en valor porcentual, no experimentó un incremento significativo a lo largo de las 48 semanas.

Tabla 11. Valores de laboratorio a lo largo de las 48 semanas en estudio KIRAL

		n	Mediana	IQ (25)	IQ (75)	IQR	GLM ¹
Glucosa (mg/dl)	Basal	454	98,0	90,0	111,0	21,0	0,633
	48 semanas	206	96,0	86,0	111,0	25,0	
	Cambio	201	0,0	-10,0	9,0	19,0	
Creatinina (mg/dl)	Basal	457	0,9	0,8	1,1	0,3	0,907
	48 semanas	206	0,9	0,8	1,1	0,3	
	Cambio	202	0,0	-0,1	0,1	0,2	
TFGe (mL/min/1,73m ²)	Basal	229	86,0	65,0	104,0	39,0	0,534
	48 semanas	147	86,0	68,5	99,0	30,5	
	Cambio	146	0,0	-7,8	6,0	13,7	
Fósforo (mg/dl)	Basal	292	3,3	2,8	3,6	0,8	0,510
	48 semanas	133	3,3	2,9	3,6	0,7	
	Cambio	111	0,1	-0,2	0,5	0,7	
AST (IU/l)	Basal	442	31,0	22,0	52,0	30,0	0,046
	12 semanas	247	38,0	21,0	41,0	20,0	
	24 semanas	235	37,0	22,0	49,5	27,5	
	36 semanas	258	35,0	21,0	46,0	25,0	
	44 semanas	287	35,0	21,0	45,0	24,0	
	48 semanas	201	32,0	23,0	47,0	24,0	
	Cambio	194	-1,0	-11,0	7,0	18,0	
ALT (IU/l)	Basal	449	33,0	22,0	58,0	36,0	0,131
	48 semanas	205	34,0	22,0	62,0	40,0	
	Cambio	199	-2,0	-14,5	8,0	22,5	
Fosfatasa alcalina (IU/l)	Basal	433	86,0	67,0	115,0	48,0	0,005
	12 semanas	239	77,0	62,0	97,0	35,0	
	24 semanas	227	82,0	65,0	102,5	37,5	
	36 semanas	255	77,0	62,0	96,5	34,5	
	44 semanas	281	81,0	64,0	100,0	36,0	
	48 semanas	197	90,0	73,0	113,0	40,0	
	Cambio	183	-5,0	-17,5	6,0	23,5	
Bilirrubina (IU/l)	Basal	445	0,7	0,5	1,3	0,8	<10⁻⁴
	12 semanas	245	1,0	1,0	2,5	1,5	
	24 semanas	231	2,0	1,5	2,5	1,0	
	36 semanas	259	4,0	3,5	5,5	2,0	
	44 semanas	279	1,0	1,0	2,5	1,5	
	48 semanas	202	0,6	0,4	0,9	0,5	
	Cambio	195	-0,1	-0,4	0,1	0,5	
Colesterol (mg/dl)	Basal	444	180,0	153	212,0	59,0	0,513
	48 semanas	189	169,0	147	204,0	57,0	
	Cambio	177	-2,0	-26,0	18,0	44,0	
HDL-colesterol (mg/dl)	Basal	402	43,0	35,0	54,0	19,0	0,031
	12 semanas	204	41,5	34,0	52,0	18,0	
	24 semanas	208	43,0	34,0	54,0	20,0	
	36 semanas	227	42,0	33,5	52,0	18,5	
	44 semanas	245	41,0	34,0	53,0	19,0	
	48 semanas	147	46,0	38,0	56,5	18,5	
	Cambio	124	2,0	- 4,0	8,2	12,2	
LDL-colesterol (mg/dl)	Basal	386	103,5	80,3	129,7	49,5	0,533
	48 semanas	141	97,0	72,0	126,0	54,0	
	Cambio	115	-3,0	-22,0	14,0	36,0	
Triglicéridos (mg/dl)	Basal	437	137,0	96,0	219,0	123,0	0,404
	48 semanas	182	123,5	90,0	91,8	101,7	
	Cambio	165	-10,0	-50,0	27,0	77,0	
CD4 absolutos (cél/mm ³)	Basal	431	580,0	372,0	781,0	409,0	0,172
	48 semanas	150	529,0	350,8	773,5	422,7	
	Cambio	137	25,0	-56,0	85,0	141,0	
CD4 (%)	Basal	432	28,0	22,0	35,0	13,0	0,626
	48 semanas	149	28,0	22,0	34,0	12,0	
	Cambio	137	1,0	-2,0	3,0	5,0	
CD8 absolutos (cél/mm ³)	Basal	240	582,5	57,7	1001,0	943,2	0,977
	48 semanas	108	456,5	45,7	955,0	909,2	
	Cambio	100	3,0	-8,2	121,5	129,7	

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa, TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado

¹P-valor de análisis GLM comparando valores de las variables en visita.²Diferencias de pares en los valores de variables entre puntos temporales.

IV. Análisis comparativo de ambas estrategias de tratamiento

Las principales diferencias de ambos estudios se reflejan en tabla 12.

Respecto a las características poblacionales de los estudios SIMRIKI y KIRAL, éstos difieren significativamente en el número de pacientes incluidos (205 y 467 pacientes) y en la regiones geográfica de los centros participantes; sólo 5 centros comparten participación en ambos estudios.

Respecto a las características basales de los pacientes incluidos no se encontraron diferencias significativas en edad y sexo (χ^2 0,004; $p=0.95$), pero sí en mecanismo de transmisión de la infección por VIH ya fuera vía sexual (χ^2 26,9) o en UDI (χ^2 20,2), en coinfección por VHC (χ^2 12,3), en clasificación previa de SIDA (χ^2 29,6), en motivos de cambio de tratamiento (χ^2 71,6) y en el tercer fármaco de pautas previas (χ^2 121,1) o backbone previo con FTC/TDF o ABC/3TC (χ^2 69,2); todos ellos con $p < 0.0001$.

Respecto a los datos de eficacia no se encontraron diferencias significativas en ambas pautas en el análisis OT (χ^2 0,04; $p=0,9$) pero si en análisis por ITT (χ^2 9,4; $p < 0,0001$). No se objetivaron diferencias significativas en los motivos de fracaso (χ^2 9,4; $p = 0,051$).

Respecto a los datos de seguridad no se objetivaron diferencias significativas en el numero de pacientes con EAs (χ^2 0,4; $p=0,5$) ni el el tipo de EAs de mayor prevalencia (χ^2 1,4; $p=0,5$). No hubo diferencias significativas en la gravedad de

los mismos (χ^2 3,4; $p=0,2$), pero sí en su grado de asociación con la pauta a estudio (χ^2 9,3; $p=0,02$).

Tabla 12. Características comunes y diferenciales de los estudios SIMRIKI y KIRAL

Parámetros	SIMRIKI	KIRAL	Comparativa
Pacientes incluidos (n)	205	467	467
Edad (años); mediana (IQR)	49 (41-54)	49 (45-53)	
Género varón; n (%)	155(75,6)	352 (75,4)	$p=0,95$
Infección VIH			
Factores de riesgo VIH; n (%)			
Sexual	128 (62,4)	188 (40,2)	$p<0,0001$
UDI	61 (29,7)	226 (48,4)	$p<0,0001$
Diagnóstico SIDA; n (%)	54 (26,3)	169 (65)	$p<0,0001$
Co-infección VHC (PCR+); n (%)	41 (20)	156 (33,4)	$p<0,0001$
Motivo de switching; n (%)			
Toxicidad/tolerabilidad	124 (60,5%)	197 (42,2%)	$p<0,0001$
Simplificación	41 (20%)	38 (8,1%)	
Criterios del clínico*	23 (11,2%)	133 (28,5%)	
Reducción de costes	3 (1,5%)	4 (0,9%)	
Razones desconocidas	14 (6,8%)	123 (26,3%)	
ARV previos; n (%)			
Análogos nucleós(t)idos	53 (25,8)	124 (26,5)	$p<0,0001$
TDF/FTC	144 (70,2)	221 (47,3)	
ABC/3TC			
Inhibidores de la proteasa	63 (30,7)	225 (48,2)	$p<0,0001$
No análogos nucleósidos	122 (59,5)	104 (22,3)	
Inhibidores de la integrasa	3 (1,5)	121 (25,9)	
Eficacia; (%)			
ITT	91,2	79,4	$p=0,9$
OT	97,5	97,6	$p<0,0001$
Fracasos virológicos n (%)	5 (2,4)	9 (1,9)	
Seguridad n (%)			
Pacientes con EAs	32 (15,6)	64(13,7)	$p=0,5$
Digestivos	11 (28,9)	15 (20,5)	$p=0,2$
Neuro-psiquiátricos	7 (18,4)	14 (19,1)	

UDI: usuarios a drogas intravenosas, ITT: intention to treat, OT: on treatment, EAs: eventos adversos

V. DISCUSIÓN

La información disponible sobre el uso de RPV+ABC/3TC y RAL+ABC/3TC como estrategias de switching en pacientes suprimidos virológicamente es muy limitada en la literatura médica [85, 90, 91]. Los datos proporcionados por los estudios retrospectivos, SIMRIKI y KIRAL, basados en datos de vida real, corroboran los escasos datos publicados y proporcionan nueva evidencia clínica sobre el buen perfil de eficacia, seguridad y tolerabilidad de ambos regímenes, especialmente en aquellos pacientes con problemas de toxicidad asociada a otras pautas.

En primer lugar, nuestros hallazgos revelan un alto porcentaje de eficacia en ambos estudios (figura 14), especialmente en análisis por protocolo (97,4% y 97,6% respectivamente). En términos de eficacia, estos datos se asemejan a los encontrados en otros estudios de switching con regímenes terapéuticos más modernos, alcanzando tasas de eficacia virológica por encima del 90% a las 48 semanas de seguimiento [95-97].

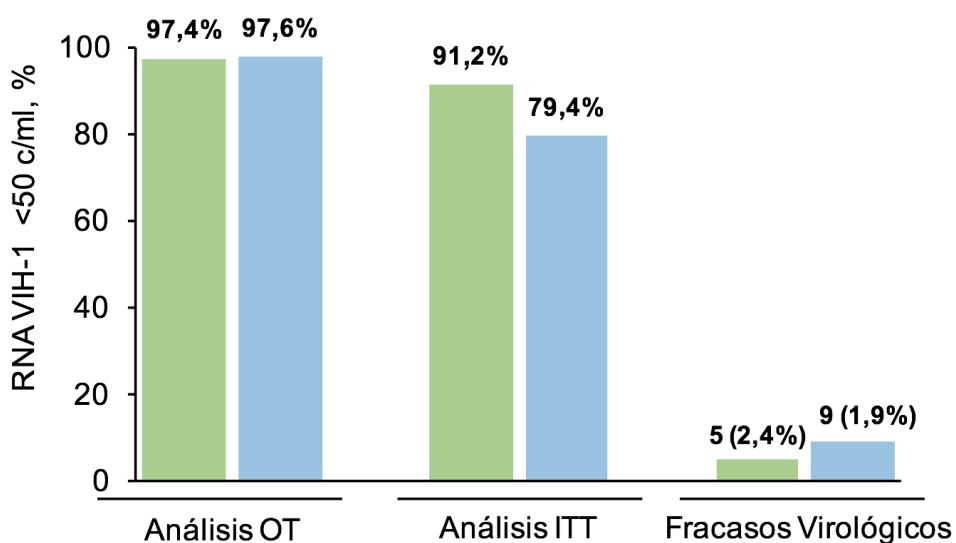


Figura 14. Análisis de eficacia de los estudios SIMRIKI y KIRAL

En ambos estudios el número de fracasos virológicos fue escaso, 5 pacientes (2,4%) en el estudio SIMRIKI, y 9 pacientes (1,9%) en el estudio KIRAL y la aparición de mutaciones de resistencia en pacientes con fracaso virológico fue extremadamente baja, inferior al 1%. Sólo se encontraron mutaciones de resistencia en 2 pacientes (0,97%) en el estudio SIMRIKI y 4 (0,8%) en el estudio KIRAL (excluyendo a los 2 pacientes que ya presentaban mutaciones de resistencia a los análogos antes del inicio de la pauta). Así mismo, hay que destacar que en el estudio KIRAL, 4 pacientes tomaron RAL con una posología QD inadecuada en lugar de la establecida en ficha técnica, de dos veces al día (BID) [85], lo que podría predisponer a un mayor riesgo de fracasos virológicos como ya se demostró en el estudio QDMRK [98].

Estos datos tienen gran interés debido a que la utilización de fármacos con baja barrera genética como la RPV y el RAL, en combinación con 3TC y ABC, (análogos de nucleósidos con menor potencia que FTC y TDF [99,100]), no ha penalizado los resultados de eficacia virológica, ni ha propiciado la aparición de mayor número de mutaciones de resistencia [101-103]. Todo ello, a pesar de que una gran parte de los pacientes incluidos podían presentar condiciones favorecedoras para ello [104], de las cuales cabe destacar entre otras infección VIH de largo tiempo de evolución con múltiples tratamientos previos (más de la mitad de los pacientes incluidos), SIDA (25-50% de los casos respectivamente), problemas de adherencia previos y antecedentes de adicción a drogas por vía intravenosa (30%-50% casos respectivamente).

Por otro lado, dentro de los principales motivos de fracaso del tratamiento en ambas pautas (18/205 en SIMRIKI y 96/467 en KIRAL), se encuentran los problemas de toxicidad/tolerabilidad. En estudio SIMRIKI las principales razones fueron los fracasos virológicos y los problemas de toxicidad/tolerabilidad y en el estudio KIRAL la simplificación del tratamiento seguida de problemas de toxicidad/tolerabilidad. Estos datos se correlacionan con los encontrados en otros estudios [62-65], donde se refleja que los problemas de toxicidad/tolerabilidad continúan siendo una de los principales preocupaciones de los clínicos atribuibles al TAR. En el caso del estudio KIRAL, la simplificación probablemente haya penalizado a la pauta RAL+ABC/3TC, debido a la toma BID de RAL y a la aparición de nuevas formulaciones o incluso nuevos regímenes en un solo comprimido [105,106]. Ésta ha sido la principal razón de la diferencia en los análisis por ITT y OT entre RIL y RAL. En el estudio KIRAL la ITT es baja por un elevado porcentaje de fracasos por cambios por simplificación o conveniencia del especialista.

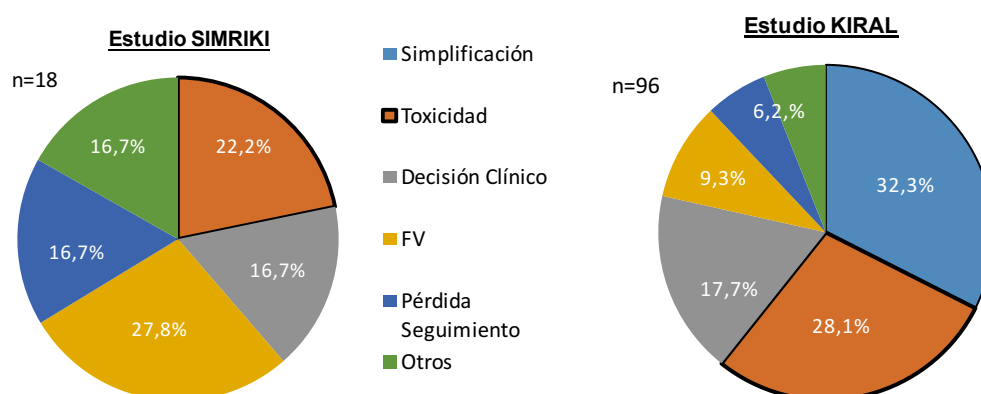


Figura 15. Razones de fracaso de tratamiento en los estudios SIMRIKI y KIRAL

En segundo lugar, ambas pautas demostraron ser seguras y bien toleradas con una baja tasa de EAs (15,6% SIMRIKI y 13,7% KIRAL), sin diferencias significativas entre ambas pautas. La gran mayoría de los EAs fueron leves, se resolvieron sin intervención médica y no se determinó una clara asociación con el tratamiento. Ningún evento grado 3 se asoció con la medicación. Cabe destacar que tanto en el estudio SIMRIKI como en el KIRAL los EAs con sintomatología digestiva fueron los más prevalentes (5,3% y 3,2% respectivamente). De ellos, algunos ya estaban presentes antes del cambio, otros eran inespecíficos o se relacionaban con otras patologías y comorbilidades preexistentes y en un pequeño porcentaje se relacionó o fue probable su asociación con el uso de ABC [107]. No obstante en la mayoría de los casos no fue precisa la intervención del clínico y las discontinuaciones por este motivo fueron puntuales.

Así mismo, es importante destacar que el cambio a dichas pautas consiguió resolver en la mayoría de las ocasiones los problemas de toxicidad/tolerabilidad atribuibles a los regímenes previos.

El apartado de seguridad tiene especial trascendencia clínica, ya que siendo la toxicidad/tolerabilidad una de las principales causantes del cambio de TAR en la actualidad, el que ambas estrategias presenten escasos EAs, en su mayoría leves con resolución espontánea, las convierten en pautas muy prometedoras, candidatas a perdurar en el tiempo. No obstante sería recomendable corroborar los datos encontrados en estos estudios, con un seguimiento de los pacientes a más largo plazo.

En tercer lugar, en ambos estudios no se determinaron cambios analíticos de relevancia clínica tanto en el perfil hepático, renal como en el lipídico. En el estudio SIMRIKI, se objetivó una mejoría del perfil lipídico y del filtrado glomerular con significación estadística. Este incremento de la TFGe fue más acentuado en pacientes que presentaban el TDF en régimen previo. Dicha mejora en el TFGe ya ha sido descrita en otros estudios de switching desde pautas con TDF hacia otras basadas en ABC [108]. Esto se debe en gran medida a que la retirada del TDF estabiliza o revierte parcialmente los efectos potencialmente negativos que puede presentar dicho fármaco sobre el túbulo renal [109].

Respecto a la mejoría del perfil lipídico no se puede concluir sobre su relevancia clínica, ya que el seguimiento del estudio se limita a 48 semanas, el número de pacientes no ha sido amplio, los cambios analíticos han sido pequeños, y no se han recogido otras comorbilidades o tratamientos concomitantes. Por tanto, no se puede establecer si estos hallazgos pueden tener impacto clínico real y contribuir así a reducir a largo plazo el riesgo cardiovascular de los pacientes tratados con esta opción terapéutica.

La ausencia de cambios en el perfil analítico hepático de ambas pautas, sugieren su neutralidad desde el punto de vista clínico, sin evidencia de toxicidad hepática, aun cuando dichas pautas se han utilizado en un 20-30% número de casos en pacientes con co-infecciones activas por el VHB y VHC. Esto hace a dichas pautas especialmente interesantes y seguras para su uso

en pacientes con patología hepática concomitante, a diferencia de lo que se ha descrito con otras pautas de uso habitual [54, 110].

Por último, los linfocitos CD4+ permanecieron estables, sin cambios durante las 48 semanas del estudio o presentaron un ligero incremento significativo en su valor absoluto, en estudio SIMRIKI, pero sin clara relevancia clínica. Es de destacar que la mediana de linfocitos CD4+ basales antes del cambio fue en ambos estudios superior a 500 células/mm³ y que los pacientes tenían más de 5 años de indetectabilidad virológica.

Es necesario resaltar que los 2 estudios presentan limitaciones. Ambos son estudios retrospectivos [111] con datos de vida real sin un grupo control comparador y por tanto sujetos a sesgos, especialmente de selección o información; miden sólo de manera indirecta las variables a estudio, y son inapropiados para medir variables intermedias o modificadas en el tiempo. Todo ello hace que no se puedan establecer conclusiones definitivas o comparaciones con otras poblaciones. Por otro lado, al ser estudios multicéntricos, hay diferencias clínicas en los protocolos de seguimiento clínico y manejo de los pacientes en cada uno de los centros hospitalarios, así como en la frecuencia de visitas de cada centro.

No obstante, la fortaleza de estos estudios radica en el elevado número de pacientes incluidos, especialmente en el estudio KIRAL con mas de 450 pacientes, y la disponibilidad de datos sobre alternativas terapéuticas de las que hay pocos datos y en las que probablemente no se hagan ensayos clínicos

de switching. A pesar de todas estas limitaciones, nuestros hallazgos en ambos estudios sugieren que tanto la pauta con RPV+ABC/3TC como la de RAL+ABC/3TC consiguen elevadas tasas de eficacia, seguridad y tolerabilidad que las hace potencialmente atractivas como base de tratamiento para pacientes VIH-1 virológicamente estables, en determinadas situaciones como podrían ser: evitar problemas de toxicidad renal por TDF, no disponibilidad en el centro sanitario de la nueva formulación de tenofovir, en forma de TAF [112-114], evitar toxicidades de otros terceros fármacos o por otras razones clínicas.

Más allá de los resultados obtenidos, es interesante resaltar que la reciente disponibilidad de una co-formulación genérica de ABC/3TC con un precio mucho más competitivo que la co-formulación original, convierten a estas pautas en opciones terapéuticas mucho más económicas que otros regímenes usados en la actualidad, incluyendo IP potenciados e INI [115,116]. Esto podría tener implicaciones en el ámbito de la gestión económica hospitalaria, ya que podría suponer una significativa reducción en el gasto farmacéutico hospitalario y al mismo tiempo abrir la posibilidad de utilización de dichas estrategias en zonas con menos recursos económicos ya sea en países desarrollados o en vías de desarrollo [117,118].

Así mismo la reformulación del RAL para su administración en 2 comprimidos qd (1200 mg/día) [119], podría mejorar las tasas de eficacia globales del estudio KIRAL, al reducirse potencialmente los fracasos por simplificación, en muchos casos debidos a la posología bid de pauta estudiada.

En resumen, los resultados proporcionados por ambos estudios sugieren la posibilidad de utilización de RPV+ABC/3TC o RAL+ABC/3TC como estrategias

de switching en pacientes VIH-1 suprimidos virológicamente, por ser efectivas, seguras y bien

VI. CONCLUSIONES

Conclusiones

- 1°. Las pautas de RPV+ABC/3TC y RAL+ABC/3TC, como estrategia de cambio de tratamiento en pacientes VIH-1 suprimidos virológicamente, han resultado ser altamente eficaces, con tasas de control virológico a las 48 semanas del cambio, superiores al 90%, sin diferencias significativas entre ambas pautas.
- 2°. La principal causa de fracaso en la pauta RPV+ABC/3TC fueron los problemas de toxicidad/tolerabilidad y en la pauta RAL+ABC/3TC la simplificación del tratamiento, seguida de problemas de toxicidad/tolerabilidad.
- 3°. La tasa de fracasos virológicos de ambas pautas a estudio fue muy baja (2,4% en el estudio SIMRIKI y 1,9% en el estudio KIRAL), sin diferencias significativas.
- 4°. Las mutaciones de resistencia encontradas en los fracasos virológicos de ambas pautas fueron raras, menores al 1%.
- 5°. La tasa de eventos adversos descrita con pautas RPV+ABC/3TC y RAL+ABC/3TC fue baja, sin diferencias significativas entre ambas pautas.
- 6°. La gran mayoría de eventos adversos de ambas pautas fueron leves y no se estableció una clara asociación con la medicación.
- 7°. No se objetivaron cambios analíticos relevantes en ambas pautas salvo en pauta con RPV+ABC/3TC, con un ligero descenso de valores de lípidos y

un incremento del filtrado glomerular y del recuento de CD4 en valor absoluto, ambos con significación estadística.

8°. Ambas pautas RPV+ABC/3TC y RAL+ABC/3TC como estrategia de cambio de tratamiento en pacientes VIH-1 suprimidos virológicamente, ofrecen una similar eficacia y seguridad, aspecto que hasta la actualidad no se había logrado establecer, aunque se requiere un seguimiento a más largo plazo de poblaciones con mayor número de pacientes, para poder establecer si realmente estos hallazgos se perpetúan en el tiempo.

VII. GRUPOS DE ESTUDIO GeSIDA

VII.a. Grupo de estudio GeSIDA-8314 (SIMRIKI)

- J. Troya, P. Ryan, G. Cuevas, J. Solís. Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid.
- E. Ribera. Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona.
- D. Podzamczar, A. Imaz, L. Acerete. Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona.
- J. González-García, V. Hontañón. Hospital Universitario La Paz, Madrid.
- J.A. Terrón. Hospital Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera.
- V. Boix, J. Portilla, E. Merino, S. Reus, D. Torrús, L. Giner, I. Portilla, M. Pampliega, M. Díez. Hospital General Universitario de Alicante, Alicante.
- S. Moreno, M.J. Pérez, A. Díaz, J.L. Casado, A. Moreno, F. Dronda, C. Gómez, S. Serrano Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.
- P. Barrufet, L. Force. Hospital de Mataró, Mataró.
- M. Castaño, M.I. Mayorga, F. Orihuela, F. Jiménez. Hospital Carlos Haya, Málaga.
- J. Berenguer, A. Carrero. Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid.
- J. Galindo. Hospital Clínico de Valencia, Valencia.
- I. Suárez-Lozano, M. Raffo, M.D. Merino, F. Rodríguez, J.M. Fajardo, F.J. Martínez, A. Hidalgo-Castejón; S. de la Rosa. Hospital Universitario Infanta Elena, Huelva.
- H. Knobel. Hospital del Mar, Barcelona.
- H. Esteban, M. Yllescas. Fundación SEIMC-GeSIDA, Madrid.

VII.b. Grupo de estudio GeSIDA-8715 (KIRAL)

- J. Troya, P. Ryan, G. Cuevas, C. Alba, I. Escobar, J. Solís. Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid.
- E. Valencia. R. Montejano, V. Moreno, L. Martín, J.M. Montes, I. Bernardino, I. Pérez, R. Arribas, J. González. Hospital Universitario La Paz, Madrid.
- C. Gómez. MJ. Vivancos, MJ Pérez, A. Moreno, J.L. Casado, F. Dronda, P. Rico. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.
- M. Matarranz, C. Muñoz, L. Domínguez, M. Lagarde, O. Bisbal, L. Bermejo, M. Santacreu, A. Barrio, T. López, F. Pulido, R. Rubio. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.
- A. Cabello, M. Górgolas. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.
- F.J. Vera, L. Martínez, R. Rojano, O.J. Martínez, E. Ruíz, A. García, P. Escribano, J. García. Hospital General Universitario Santa Lucia, Murcia.
- M.A. Sepúlveda, F. Cuadra. Hospital Virgen de la Salud, Toledo.
- I. Santos, P. Rodríguez, L. García, J. Sanz. Hospital Universitario La Princesa, Madrid.
- G. Samperiz, P. Arazo. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.
- P. Bachiller, T. Palacios, L. Briongos, C. Navarro, A. Silva, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid.
- V. Boix, M. Díez, J. Portilla, E. Merino, D. Torrús, S. Reus, L. Giner, I. Portilla. Hospital General Universitario de Alicante, Alicante.
- P. Barrufet, L. Force. Hospital de Mataró, Mataró.
- M. Cervero, R. Torres, JJ. Jurdado. Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid.

- J. Sanz, J. de Miguel, A. Arranz. Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid.
- M. Yllescas, H. Esteban, M. de Miguel, P. González. Fundación SEIMC-GeSIDA, Madrid.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chin J, Mann J. Global surveillance and forecasting of AIDS. Bull World Health Organ. 1989;67(1):1-7.
2. Moss AR, McCallum G, Volberding PA, Bacchetti P, Dritz S. Mortality associated with mode of presentation in the acquired immune deficiency syndrome. J Natl Cancer Inst. 1984 Dec;73(6):1281-4.
3. Conlon CP. Clinical aspects of HIV infection in developing countries. Br Med Bull. 1988 Jan;44(1):101-14.
4. McCormick A. Trends in mortality statistics in England and Wales with particular reference to AIDS from 1984 to April 1987. Br Med J. 1988;296(6632):1289-92.
5. Smit C, Geskus R, Walker S, Sabin C, Cousinhood R, Porter K, et al. Effective therapy has altered the spectrum of cause-specific mortality following HIV seroconversion. AIDS. 2006 Mar 21;20(5):741-9.
6. Mocroft A, Madge S, Johnson AM, Lazzarin A, Clumeck N, Goebel FD, et al. A comparison of exposure groups in the EuroSIDA study: starting highly active antiretroviral therapy (HAART), response to HAART, and survival. J Acquir Immune Defic Syndr. 1999;22(4):369-78.
7. The CASCADE Collaboration. Survival after introduction of HAART in people with known duration of HIV-1 infection. The CASCADE Collaboration. Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe. Lancet. 2000;355(9210):1158-9.
8. Friedman SR, West BS, Pouget ER, Hall HI, Cantrell J, Tempalski B, et al. Metropolitan social environments and pre-HAART/HAART era changes in mortality rates (per 10,000 adult residents) among injection drug users living with AIDS. PLoS One. 2013;8(2):e57201.

9. Astuti N, Maggiolo F. Single-Tablet Regimens in HIV Therapy. *Infect Dis Ther.* 2014;3(1):1-17.
10. Greig SL, Deeks ED. Abacavir/dolutegravir/lamivudine single tablet regimen: a review of its use in HIV-1 infection. *Drugs.* 2015;75(5):503-14.
11. Perry CM. Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate single-tablet regimen(Stribild®): a review of its use in the management of HIV-1 infection in adults. *Drugs.* 2014;74(1):75-97.
12. Deeks ED. Emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate single-tablet regimen: a review of its use in HIV infection. *Drugs.* 2014;74(17):2079-95.
13. Bernardino JI, Antela A. Efficacy of dolutegravir in treatment-naïve patients. The SPRING-1, SPRING-2, SINGLE and FLAMINGO trials. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(1):14-9.
14. Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet.* 2015;385(9987):2606-15
15. European Guidelines for treatment of HIV-infected adults in Europe. Guidelines version 9.0 European AIDS Clinical Society (EACS), october, 2017. Disponible en url: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf (último acceso 7 enero 2018).
16. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and

- Adolescents. Department of Health and Human Services USA, October 17, 2017. Disponible en url: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf> (último acceso 7 enero 2018).
17. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. GeSIDA, enero 2017. Disponible en: <http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2017-TAR.pdf> (último acceso 7 enero 2018).
 18. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(9):795-807.
 19. Temprano ANRS Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015;373:808-22.
 20. Gravatt LAH, Leibrand CR, Patel S, McRae M. New Drugs in the Pipeline for the Treatment of HIV: a Review. *Curr Infect Dis Rep*. 2017 Sep 19;19(11):42.
 21. Ribera E, Tuset M, Martín M, Cacho E. Características de los fármacos antiretrovirales. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(5):362-91.
 22. Chaisson RE, Allain JP, Leuther M, Volberding PA. Significant changes in HIV antigen level in the serum of patients treated with azidothymidine. *N Engl J Med*. 1986;315(25):1610-1.
 23. Matthews SJ, Cersosimo RJ, Spivack ML. Zidovudine and other reverse transcriptase inhibitors in the management of human immunodeficiency

- virus-related disease. *Pharmacotherapy*. 1991;11(6):419-48; discussion 448-9.
24. Merigan TC. Treatment of AIDS with combinations of antiretroviral agents. *Am J Med*. 1991;90(4A):8S-17S.
 25. Gulick RM, Mellors JW, Havlir, Eron JJ, Gonzalez C, McMahon D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med*;337(11):734-9.
 26. Collier AC, Coombs RW, Schoenfeld DA, Bassett R, Baruch A, Corey L. Combination therapy with zidovudine, didanosine and saquinavir. *Antiviral Res*. 1996;29(1):99.
 27. MacDougall DS. Ritonavir: first to prolong survival. *J Int Assoc Physicians AIDS Care*. 1996;2(4):38-44.
 28. D'Aquila RT, Hughes MD, Johnson VA, Fischl MA, Sommadossi JP, Liou SH, et al. Nevirapine, zidovudine, and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-1 infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group Protocol 241 Investigators. *Ann Intern Med*. 1996;124(12):1019-30.
 29. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, Raffi F, Gathe J, et a. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral naive HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *JAMA*. 2001;285(9):1155-63.
 30. Flexner C. HIV drug development: the next 25 years. *Nat Rev Drug Discov* 2007;6:959-66.

31. Llibre JM, Clotet B. Once-daily single-tablet regimens: a long and winding road to excellence in antiretroviral treatment. *AIDS Rev.* 2012;14(3):168-78.
32. Meixenberger K, Yousef KP, Smith MR, Somogyi S, Fiedler S, et al. Molecular evolution of HIV-1 Integrase during the 20 years prior to the first approval of integrase inhibitors. *Virol J.* 2017;14(1):223.
33. Tseng A, Hughes CA, Wu J, Seet J, Phillips EJ. Cobicistat Versus Ritonavir: Similar Pharmacokinetic Enhancers But Some Important Differences. *Ann Pharmacother.* 2017;51(11):1008-22.
34. Corado KC, Daar ES. Emtricitabine + tenofovir alafenamide for the treatment of HIV. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(4):427-32.
35. Guaraldi G. Role of tenofovir alafenamide in the jungle of antiretroviral prescription. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(1):264.
36. Cain LE, Logan R, Robins JM, Sterne JA, Sabin C, Bansi L, et al. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. *Ann Intern Med.* 2011;154:509-15.
37. Molina JM, Grund B, Gordin F, Williams I, Schechter M, Losso M, et al. Who benefited most from immediate treatment in START. A subgroup analysis. 21st International AIDS Conference, July 18-22, 2016, Durban, South Africa. Abstract THAB0201.
38. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. *N Engl J Med* 2016;375:830-9.
39. Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, Babiker A, Cohen CJ, Gatell JM, et

- al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis* 2008;197:1133-44.
40. Calmy A, Hirschel B, Cooper DA, Carr DA. A new era of antiretroviral drug toxicity. *Antivir Ther.* 2009;14(2):165-79.
41. Stolbach A, Paziana K, Heverling H, Pham P, PHAM P. A Review of the Toxicity of HIV Medications II: Interactions with Drugs and Complementary and Alternative Medicine Products. *J Med Toxicol.* 2015;11(3):326-41.
42. Hill A, Balkin A. Risk factors for gastrointestinal adverse events in HIV treated and untreated patients. *AIDS Rev.* 2009;11(1):30-8.
43. Soriano V, Puoti M, Garcia-Gascó P, Rockstroh JK, Benhamou Y, Barreiro P, et al. Antiretroviral drugs and liver injury. *AIDS.* 2008;22:1-13.
44. Luther J, Glesby MJ. Dermatologic adverse effects of antiretroviral therapy: recognition and management. *Am J Clin Dermatol.* 2007;8(4):221-33.
45. Dalakas MC. Peripheral neuropathy and antirretroviral drugs. *Peripher Nerv Syst.* 2001;6:14-20.
46. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet.* 1998;351:1881-3.
47. Monteagudo-Chu MO, Chang MH, Fung HB, Bräu N. Renal toxicity of long-term therapy with tenofovir in HIV-infected patients. *J Pharm Pract.* 2012;25(5):552-9.
48. Casado JL. Renal and Bone Toxicity with the Use of Tenofovir:

- Understanding at the End. *AIDS Rev.* 2016;18(2):59-68.
49. Hewitt RG. Abacavir hypersensitivity reaction. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1137-42.
 50. Costagliola D, Lang S, Mary-Krause M, Boccara F. Abacavir and cardiovascular risk: reviewing the evidence. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2010;7:127-33.
 51. Casado JL. Liver toxicity in HIV-infected patients receiving novel second-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors etravirine and rilpivirine. *AIDS Rev;*15(3):139-45.
 52. Scourfield A, Zheng J, Chinthapalli S, Waters L, Martin T, Mandalia S, et al. Discontinuation of Atripla as first-line therapy in HIV-1 infected individuals. *AIDS.* 2012;26(11):1399-401.
 53. Antón P, Soriano V, Jiménez-Nácher I, Rodríguez-Rosado R, Dona MC, Barreiro PM, et al. Incidence of rash and discontinuation of nevirapine using two different escalating initial doses. *AIDS.* 1999;13:524-5.
 54. Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, Stoehr A, Supparatpinyo K, Lathouwers E, et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med.* 2013;14:49-59.
 55. Molina J-M, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral- naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet* 2008;372:646-55.

56. Lee GA, Seneviratne T, Noor MA, Lo JC, Schwarz JM, Aweeka FT, et al. The metabolic effects of lopinavir/ritonavir in HIV-negative men. *AIDS* 2004; 8:641-9.
57. Harris M, Larsen G, Montaner JS. Exacerbation of depression associated with starting raltegravir: a report of four cases. *AIDS*. 2008;22(14):1890-92.
58. Squillace N, Ricci E, Quirino T, Gori A, Bandera A, Carenzi L, et al. Safety and tolerability of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil fumarate in a real life setting: Data from surveillance cohort long-term toxicity antiretrovirals/antivirals (SCOLTA) project. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179254.
59. Fettiplace A, Stainsby C, Winston A, Givens N, Puccini S, Vannappagari V, et al. Psychiatric Symptoms in Patients Receiving Dolutegravir. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;74(4):423-31.
60. Mocroft A, Phillips AN, Soriano V, Rockstroh J, Blaxhult A, Katlama C, et al. EuroSIDA Study Group. Reasons for stopping antiretrovirals used in an initial highly active antiretroviral regimen: increased incidence of stopping due to toxicity or patient/physician choice in patients with hepatitis C coinfection. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2005;21:743-52.
61. Abgrall S, Ingle SM, May MT, Costagliola D, Mercie P, Cavassini M, et al. Durability of first ART regimen and risk factors for medication, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and North America 2002-2009. *AIDS* 2013; 27:803-13.
62. Vo TT, Ledergerber B, Keiser O, Hirschel B, Furrer H, Battegay M, et al. Swiss HIV Cohort Study. Durability and outcome of initial antiretroviral

- treatments received during 2000-2005 by patients in the Swiss HIV Cohort Study. *J Infect Dis.* 2008;197:1685-94.
63. Perez Elias MJ, Muriel A, Moreno A, Martinez-Colubi M, Iribarren JA, Masiá M, et al. Relevant gender differences in epidemiological profile, exposure to first antiretroviral regimen and survival in the Spanish AIDS Research Network Cohort. *Antivir Ther.* 2014;19(4):375-85.
 64. Pedrol E, Viciano P, Arranz A, Pasquau J, Deig E, et al. Reasons for antiretroviral treatment change in HIV+ patients in Spain in 2010-2011. SWITCH AUDIT Study. *Rev Esp Quimioter.* 2014;27(2):93-7.
 65. Carrero-Gras A, Antela A, Muñoz-Rodríguez J, Díaz-Menéndez M, Viciano P, Torrella-Domingo A, et al. Nuke-sparing regimens as a main simplification strategy and high level of toxicity resolution after antiretroviral switch: the SWITCHART Study. *J Int AIDS Soc.* 2014 Nov 2;17(4 Suppl 3):19819.
 66. Hawkins T. Understanding and managing the adverse effects of antiretroviral therapy. *Antivir Res.* 2010;85:201-9.
 67. Ciarfi L, Koulla-Shiro S, Sawadogo AB, Ndour CT, Eymard-Duvernay S, Mbouyap, et al. Boosted protease inhibitor monotherapy versus boosted protease inhibitor plus lamivudine dual therapy as second-line maintenance treatment for HIV-1-infected patients in sub-Saharan Africa (ANRS12 286/MOBIDIP): a multicentre, randomised, parallel, open-label, superiority trial. *Lancet HIV.* 2017; S2352-3018(17):30069-3.
 68. Gianotti N, Cozzi-Lepri A, Antinori A, Castagna A, De Luca A, Celesia BM et al. Refining criteria for selecting candidates for a safe lopinavir/ritonavir or darunavir/ritonavir monotherapy in HIV-infected

- virologically suppressed patients. PLoS One. 2017;12(2):e0171611.
69. Kanfers S, Socias ME, Paton NI, Vitoria M, Doherty M, Ayers D, et al. Comparative efficacy and safety of second-line antiretroviral therapy for treatment of HIV/AIDS: a systematic review and network meta-analysis. Lancet HIV. 2017; S2352-3018(17)30109-1.
 70. Pérez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, Pasquau J, Suárez-Lozano I, Riera M, et al. Dual treatment with atazanavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis. 2015;15(7):775-84.
 71. Arribas JR, Girard PM, Landman R, Pich J, Mallolas J, Martínez-Rebollar M, et al. Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis. 2015;15(7):785-92.
 72. Pulido F, Ribera E, Lagarde M, Pérez-Valero I, Palacios R, Iribarren JA, et al. Simplification to dual-therapy containing lamivudine and darunavir/ritonavir or atazanavir/ritonavir in HIV-infected patients on virologically suppressive antiretroviral therapy. Infect Dis. 2017;6:1-9.
 73. Calza L, Danese I, Magistrelli E, Colangeli V, Manfredi R, Bon I, et al. Dual Raltegravir-Darunavir/Ritonavir Combination in Virologically Suppressed HIV-1-Infected Patients on Antiretroviral Therapy Including a Ritonavir-Boosted Protease Inhibitor Plus Two Nucleoside/Nucleotide

- Reverse Transcriptase Inhibitors. HIV Clin Trials. 2016;17(1):38-47.
74. Monteiro P, Pérez I, Laguno M, Martínez-Rebollar M, González-Cordon A, Lonca M, et al. Dual therapy with etravirine plus raltegravir for virologically suppressed HIV-infected patients: a pilot study. J Antimicrob Chemother. 2014;69(3):742-8.
 75. Maggiolo F, Di Filippo E, Valenti D, Ortega PS, Callegaro A. NRTI Sparing Therapy in Virologically Controlled HIV-1 Infected Subjects: Results of a Controlled, Randomized Trial (Probe). J Acquir Immune Defic Syndr. 2016;72(1):46-51.
 76. Revuelta-Herrero JL, Chamorro-de-Vega E, Rodríguez-González CG, Alonso R, Herranz-Alonso A, Sanjurjo-Sáez M. Effectiveness, Safety, and Costs of a Treatment Switch to Dolutegravir Plus Rilpivirine Dual Therapy in Treatment-Experienced HIV Patients. Ann Pharmacother. 2018;52(1):11-18.
 77. Edurant®. Data Sheet. European Medicines Agency. Ficha técnica disponible en url: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002264/WC500118874.pdf. (último acceso el 7 enero 2017).
 78. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. Lancet. 2011;378:238-46.
 79. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-

- naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011;378:229-37.
80. Nelson MR, Elion RA, Cohen CJ, Mills A, Hodder SL, Segal-Maurer S, et al. Rilpivirine versus efavirenz in HIV-1-infected subjects receiving emtricitabine/tenofovir DF: pooled 96-week data from ECHO and THRIVE Studies. *HIV Clin Trials*. 2013;14 (Suppl 3):S81-S91.
 81. Ward D, Grant R. Rilpivirine/tenofovir/emtricitabine fixed-dose combination is an efficacious and well-tolerated “switch” regimen for patients on therapy. *J Int AIDS Soc*. 2012;15 (Suppl 4):S18351.
 82. Cevik M, Sonecha S, Nelson M. Safety and efficacy of fixed-dose combination rilpivirine-tenofovir-emtricitabine (RPV/TDF/FTC) in treatment-experienced patients infected with HIV-1. *J Int AIDS Soc*. 2012;15 (Suppl 4):S18291.
 83. Cazanave C, Reigadas S, Mazubert C, Bellecave P, Hessamfar M, Le Marec F, et al. Switch to Rilpivirine/Emtricitabine/Tenofovir Single-Tablet Regimen of Human Immunodeficiency Virus-1 RNA-Suppressed Patients, Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales CO3 Aquitaine Cohort, 2012–2014. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2(1):ofv041.
 84. Curran A, Rojas J, Cabello A, Troya J, Imaz A, Domingo P, et al. Effectiveness and safety of an abacavir/lamivudine+rilpivirine regimen for the treatment of HIV-1 infection in naive patients. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(12):3510-14.
 85. Palacios R, Pérez-Hernández IA, Martínez MA, Mayorga ML, González-Domenech CM, Omar M, et al. Efficacy and safety of switching

- to abacavir/lamivudine (ABC/3TC) plus rilpivirine (RPV) in virologically suppressed HIV-infected patients on HAART. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*;35(5):815-9.
86. Raltegravir (Issentress®). Ficha técnica disponible en Url: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022145s004lbl.pdf (último acceso el 7 enero 2018).
 87. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9692):796-806.
 88. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(11):927-35.
 89. Fabbiani M, Mondi A, Colafigli M, D'Ettorre G, Paoletti F, D'Avino A, et al. Safety and efficacy of treatment switch to raltegravir plus tenofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine in patients with optimal virological control: 48 week results from a randomized pilot study (Raltegravir Switch for Toxicity or Adverse Events, RASTA Study). *Scand J Infect Dis*. 2014;46(1):34-45.
 90. Martínez E, d'Albuquerque PM, Pérez I, Pérez I, Pich J, Gatell JM, et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine suppressed patients switching from ritonavir-boosted protease inhibitors to raltegravir. *AIDS*

- Res Hum Retroviruses. 2013;29(2):235-41.
91. Suzuki A, Uehara Y, Saita M, Inui A, Isonuma H, Naito T, et al. Raltegravir and abacavir/lamivudine in Japanese treatment-naïve and treatment experienced HIV-infected patients: a 48 weeks retrospective pilot analysis. Jpn J Infect Dis. 2016;69(1):33-8.
 92. Small CB, Margolis DA, Shaefer MS, Ross LL. HLA-B*57:01 allele prevalence in HIV-infected North American subjects and the impact of allele testing on the incidence of abacavir-associated hypersensitivity reaction in HLA-B*57:01-negative subjects. BMC Infect Dis. 2017;17(1):256.
 93. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Robert Thielke, Jonathon Payne, Nathaniel Gonzalez, et al. Research electronic data capture (REDCap) a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. J Biomed Inform. 2009;42(2):377–81.
 94. R core Team (2014). R: A language and environment for statistical computing. RFoundation for Statistical Computing, Vienna. Austria, <http://www.R-project.org/>. (Accessed 27 August 2017).
 95. Mills AM, Cohen C, Dejesus E, Brinson C, Williams S, Yale KL, et al. Efficacy and safety 48 weeks after switching from efavirenz to rilpivirine using emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate-based single-tablet regimens. HIV Clin Trials. 2013;14(5):216-23.
 96. RL Murphy, WJ Smith. Switch studies: a review. HIV Medicine. 2002;3: 146-55.
 97. Pozniak A, Markowitz M, Mills A, Stellbrink HJ, Antela A, Domingo P, et

- al. Switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2014;14 (Suppl 7): S590-S599.
98. Eron JJ Jr, Rockstroh JK, Reynes J, Andrade-Villanueva J, Ramalho-Madruga JV, Bekker LG, et al. Raltegravir once daily or twice daily in previously untreated patients with HIV-1: a randomised, active-controlled, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(12):907-15.
99. Lee FJ, Amin J, Carr A. Efficacy of initial antiretroviral therapy for HIV-1 infection in adults: a systematic review and meta-analysis of 114 studies with up to 144 weeks' follow-up. *PLoS One.* 2014;9(5):e97482.
100. Martínez E, Arranz JA, Podzamczar D, Loncá M, Sanz J, Barragan P, et al. A simplification trial switching from nucleoside reverse transcriptase inhibitors to once-daily fixed-dose abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected patients with virological suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51(3):290-7.
101. Marcelin AG, Ceccherini-Silberstein F, Perno CF, Calvez V. Resistance to novel drug classes. *Curr Opin HIV AIDS.* 2009;4(6):531-7.
102. Adams J, Patel N, Mankaryous N, Tadros M, Miller CD. Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance and the role of the second-generation agents. *Ann Pharmacother.* 2010;44(1):157-65.
103. Parczewski M, Bander D, Urbańska A, Boroń-Kaczmarek A. HIV-1 integrase resistance among antiretroviral treatment naive and

- experienced patients from Northwestern Poland. *BMC Infect Dis.* 2012;12:368.
- Comi L, Maggiolo F. Abacavir + dolutegravir + lamivudine for the treatment of HIV. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(15):2097-106.
104. Rusconi S, Vitiello P, Adorni F, Bruzzone B, De Luca A, Micheli V, et al. Factors associated with virological success with raltegravir-containing regimens and prevalence of raltegravir-resistance-associated mutations at failure in the ARCA database. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(10):936-42.
105. Sweet D, Song J, Zhong Y, et al. Real-world medication persistence with single versus multiple tablet regimens for HIV-1 treatment. *J Int AIDS Soc.* 2014;17(4 Suppl 3):19537.
106. Guillemi SA, Ling SH, Dahlby JS, et al. Effects of a switch from tenofovir to abacavir-based antiretroviral therapy, with or without atazanavir, on renal function. *J Int AIDS Soc.* 2016;19(1):20995.
107. Kivexa®. Data Sheet. European Medicines Agency. Ficha técnica disponible en url: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2004/200412178690/anx_8690_es.pdf (último acceso el 7 enero 2017).
108. Postorino MC, Quiros-Roldan E, Maggiolo F, et al. Exploratory Analysis for the Evaluation of Estimated Glomerular Filtration Rate, Cholesterol and Triglycerides after Switching from Tenofovir/Emtricitabine plus Atazanavir/Ritonavir (ATV/r) to Abacavir/lamivudine plus ATV/r in Patients with Preserved Preserved Renal Function. *Open AIDS J.* 2016;10:136-143.

109. Tourret J, Deray G, Isnard-Bagnis C. Tenofovir effect on the kidneys of HIV-infected patients: a double-edged sword?. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(10):1519-27.
110. Surgers L, Lacombe K. Hepatotoxicity of new antiretrovirals: a systematic review. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2013;37(2):126-33.
111. Bottaro FJ. Diseño de los estudios de investigación: debilidades y fortalezas. *Hematología.* 2014;1881):74-83.
112. Gotham D, Hill A, Pozniak AL. Candidates for inclusion in a universal antiretroviral regimen: tenofovir alafenamide. *Curr Opin HIV AIDS.* 2017;12(4):324-33
113. Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, Gupta SK, Post FA, Bloch M,, et al. Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Patients With Renal Impairment: 48-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study. *Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;71(5): 530-37.
114. Sauvage AS, Darcis G, Moutschen M. Update in HIV therapy: tenofovir alafenamide. *Rev Med Suisse.*;12(527):1367-69.
115. Galindo J, Amariles P, Mueses-Marín HF, Hincapié JA, González-Avendaño S, Galindo-Orrego X. Effectiveness and safety of generic version of abacavir/lamivudine and efavirenz in treatment naïve HIV-infected patients: a nonrandomized, open-label, phase IV study in Cali-Colombia, 2011-2012. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):532.
116. Cattaneo D, Andreoni M, Carosi G, Cauda R, Lazzarin A, Rizzardini G. Generic antiretrovirals for the treatment of HIV: a novel challenge for Western countries?. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2017;55(5):381-93.

117. Hill AM, Pozniak AL. How can we achieve universal access to low-cost treatment for HIV?. *J Virus Erad.* 2016;2(4):193-97.
118. Hill A, Hill T, Jose S, Pozniak A. Predicted savings to the UK National Health Service from switching to generic antiretrovirals, 2014-2018. *J Int AIDS Soc.* 2014;17(4):19497.
119. Cahn P, Kaplan R, Sax PE, Squires K, Molina JM, Avihingsanon A, et al. Raltegravir 1200 mg once daily versus raltegravir 400 mg twice daily, with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine, for previously untreated HIV-1 infection: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV.* 2017;4(11):e486-e494.

IX. ARTÍCULOS Y CONGRESOS

ARTÍCULO 1

Abacavir/lamivudine plus Rilpivirine is an effective and safe strategy for HIV-1 suppressed patients: 48 week results of the SIMRIKI retrospective study

Jesús Troya; Pablo Ryan; Esteban Ribera; Daniel Podzamczar; Víctor Hontañón; Jose Alberto Terrón; Vicente Boix, Santiago Moreno; Pilar Barrufet; Manuel Castaño; Ana Carrero; María José Galindo; Ignacio Suárez-Lozano; Hernando Knobel; Miguel Raffo; Javier Solís; María Yllescas; Herminia Esteban; Juan González-García; Juan Berenguer; Arkaitz Imaz on behalf of the GeSIDA-8314 Study Group.

PLoS One 2016; 11;11 (10):e0164455. Doi 10.1371

Factor impacto: 3.54

RESEARCH ARTICLE

Abacavir/Lamivudine plus Rilpivirine Is an Effective and Safe Strategy for HIV-1 Suppressed Patients: 48 Week Results of the SIMRIKI Retrospective Study

Jesús Troya^{1*}, Pablo Ryan¹, Esteban Ribera², Daniel Podzamczar³, Víctor Hontañón⁴, Jose Alberto Terrón⁵, Vicente Boix⁶, Santiago Moreno⁷, Pilar Barrufet⁸, Manuel Castaño⁹, Ana Carrero¹⁰, María José Galindo¹¹, Ignacio Suárez-Lozano¹², Hernando Knobel¹³, Miguel Raffo¹², Javier Solís¹, María Yllescas¹⁴, Herminia Esteban¹⁴, Juan González-García⁴, Juan Berenguer⁹, Arkaitz Imaz³, GESIDA-8314 Study Group[†]



CrossMark
click for updates

1 Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, Spain, **2** Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona, Spain, **3** Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, Spain, **4** Hospital Universitario La Paz/IdiPAZ, Madrid, Spain, **5** Hospital Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera, Spain, **6** Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, Spain, **7** Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain, **8** Hospital de Mataró, Mataró, Spain, **9** Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, Spain, **10** Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain, **11** Hospital Clínico de Valencia, Valencia, Spain, **12** Hospital Universitario Infanta Elena, Huelva, Spain, **13** Hospital del Mar, Barcelona, Spain, **14** Fundación SEIMC-GESIDA, Madrid, Spain

OPEN ACCESS

Citation: Troya J, Ryan P, Ribera E, Podzamczar D, Hontañón V, Terrón JA, et al. (2016) Abacavir/Lamivudine plus Rilpivirine Is an Effective and Safe Strategy for HIV-1 Suppressed Patients: 48 Week Results of the SIMRIKI Retrospective Study. PLoS ONE 11(10): e0164455. doi:10.1371/journal.pone.0164455

Editor: Giuseppe Vittorio De Socio, Azienda Ospedaliera Universitaria di Perugia, ITALY

Received: May 19, 2016

Accepted: September 26, 2016

Published: October 11, 2016

Copyright: © 2016 Troya et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: Anonymized data from the SIMRIKI database will be available upon request from the corresponding author due to the potentially identifying nature of this data.

Funding: The study was supported by ViV Healthcare and SEIMC-GESIDA Foundation (grant number Gesida-8314). ViV Healthcare provided SEIMC-GESIDA funds for the coordination and operational aspects of this study (administrative costs, payment for including different hospitals, collecting patient data and data analysis) but did

✉ These authors contributed equally to this work.

†† Membership of the GESIDA-8314 Study Group can be found in Acknowledgments.

* jestrogar@hotmail.com

Abstract

Objectives

Based on data from clinical practice, we evaluated the effectiveness and safety of switching to abacavir/lamivudine plus rilpivirine (ABC/3TC+RPV) treatment in virologically suppressed HIV-1-infected patients.

Methods

We performed a multicenter, non-controlled, retrospective study of HIV-1-infected patients who switched treatment to ABC/3TC+RPV. Patients had an HIV-RNA <50 copies/mL for at least 24 weeks prior to changing treatments. The primary objective was HIV-1 RNA <50 copies/mL at week 48. Effectiveness was analyzed by intention-to-treat (ITT), missing = failure and on-treatment (OT) analyses. The secondary objectives analyzed were adverse effects changes in renal, hepatic or lipid profiles, changes in CD4+ cell count and treatment discontinuations.

Results

Of the 205 patients included, 75.6% were men and the median age was 49. At baseline, before switching to ABC/3TC+RPV, median time since HIV diagnosis was 13.1 years, median time with undetectable HIV-1 RNA was 6.2 years and median time of previous

not have a role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. SEIMC-GESIDA Foundation was the sponsor of the study and managed all the operational aspects, including design, data collection and data analysis. All authors are responsible for the veracity and completeness of the data reported. The corresponding author had full access to all the study data and had final responsibility for the decision to submit for publication.

Competing Interests: The study was supported in part by ViiV Healthcare. There are no patents products in development or marketed products to declare. This does not alter our adherence to all the PLOS ONE policies on sharing data and materials.

antiretroviral regimen was 3.1 years (48.3% patients were taking efavirenz and ABC/3TC was the most frequent backbone coformulation in 69.7% of patients). The main reasons for switching were drug toxicity/poor tolerability (60.5%) and simplification (20%). At week 48, the primary objective was achieved by 187 out of 205 (91.2%) patients by ITT analysis, and 187 out of 192 (97.4%) patients by OT analysis. The CD4+ lymphocyte count and CD4+ percentage increased significantly from baseline to week 48 by a median of 48 cells/ μ L (−50 to 189) and 1.2% (−1.3% to 4.1%), respectively, $P<0.001$. Thirty-eight adverse events (AE) were detected in 32 patients. Of these, 25 had no clear association with treatment. Three patients interrupted therapy due to AE. We observed a decrease in all lipid parameters, $P<0.001$, and a slight improvement in the glomerular filtration rate, $P<0.01$. Therapy was considered to have failed in 18 patients owing to virological failure (5 [2.4%]), toxicity/poor tolerability (4 [2%]), clinical decision (3 [1.5%]), loss to follow-up (3 [1.5%]), death (1 [0.5%]), and no clinical data (2 [1%]).

Conclusions

The results of this study confirms that ABC/3TC+RPV is an effective, safe, and cost-effective option for the treatment of patients with virologically stable HIV-1 infection.

Introduction

First-line combined antiretroviral therapies (cART) are currently highly effective [1–2]. However, toxicity in the short and long term still arises as a main concern for clinicians managing HIV infection.

Therapy regimens are sometimes switched to improve or maintain the patient's quality of life and, in a few cases, to reduce treatment costs [3]. Strategies used when switching cART regimens are aimed at improving a patient's quality of life without compromising treatment effectiveness. This is accomplished through the discontinuation of toxic drugs, the identification of poorly tolerated drugs and the management of drug interactions [4–6].

The combination of abacavir/lamivudine (ABC/3TC) is widely used in both clinical trials and real-world practice, especially when clinicians wish to avoid the toxicity of older nucleoside/nucleotide analogues, such as zidovudine, didanosine, stavudine and tenofovir (TDF) [7–9].

Based on the ECHO and THRIVE clinical trials [10–14] the second-generation non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor (NNRTI) rilpivirine (RPV) has been approved for treatment-naïve HIV-1-infected patients. Information about its combination with ABC/3TC in clinical trials is scarce, although favorable efficacy and safety results were observed in a small group of 35 treatment-naïve patients in the THRIVE clinical trial [12]. Clinical studies with RPV as a switching strategy have only been performed in combination with tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC), demonstrating high efficacy, good tolerability profiles and high adherence [15–18].

The combination ABC/3TC+RPV might simultaneously address the issues of effectiveness, tolerability and ease of administration as an alternate therapy in routine clinical practice.

Given the lack of evidence on switching to ABC/3TC+RPV, it is important to test the feasibility of this strategy. We carried out a study to explore the effectiveness and safety of switching to a regimen comprised of a fixed-dose ABC/3TC and RPV in virologically suppressed HIV-1-infected patients.

Methods

Study design and patients

This was a multicenter, non-controlled and retrospective study of HIV-1-infected patients switching to ABC/3TC+RPV conducted in 13 hospitals in Spain. All included patients had to fulfill the following criteria: i) age ≥ 18 years, ii) documented HIV-1 infection, iii) switch from another therapy regimen to coformulated ABC/3TC (600/300 mg fixed-dose combination) and RPV (25 mg) once daily for any reason from March 2013 to March 2014 and iv) serum HIV RNA < 50 copies/mL for at least 24 weeks before switching to ABC/3TC+RPV. Analysis was carried out in 2015, to ensure that the final patient included in 2014 had at least 48 weeks of follow up. Patients tested negative for HLA*B5701 before initiating ABC/3TC+RPV.

Eligible individuals were identified by a systematic search of the databases of each center. Data for the study was collected retrospectively from patient's medical records, anonymized and entered into an electronic database. The information collected included: baseline demographic and HIV-related data, comorbidities, adverse events and laboratory results (blood count, biochemical parameters including lipid profile and liver and kidney function, CD4 + lymphocyte count, and HIV RNA), at baseline and thereafter according to the routine clinical protocols in each hospital (*every 12 to 24 weeks*), reasons for treatment discontinuation in patients who stopped or changed therapy, and results of genotypic resistance testing after virological failure, when available.

The study protocol was approved by the Hospital Universitario Gregorio Marañón Ethics Committee with code SEI-RIL-2014-02, in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki 2008. The study required local approval of several other Clinical Research Ethics Committees: Hospital Universitario Vall d'Hebrón Ethics Committee, Hospital de Mataró-Consortio Sanitario del Maresme Ethics Committee, Hospital Universitario de Bellvitge Ethics Committee, Hospital Clínico Universitario de Valencia Ethics Committee and Ethics Committee of the province of Huelva.

Analysis with a view to scientific publication was based on anonymized routine clinical data, thus obviating the need for written informed consent.

Outcomes

The primary objective was the percentage of patients who maintained virological suppression (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) after 48 weeks of treatment. This outcome was analyzed using intention to treat (ITT), missing = failure and on treatment (OT) analyses. Treatment was considered to have failed when any of the following events occurred: virological failure (VF), defined as two consecutive HIV RNA measurements > 50 copies/mL or a single measurement of > 50 copies/mL if treatment was changed afterwards; treatment interruption by patient; change of treatment regimen due to non-VF reasons and incomplete data. Viral load was evaluated 3 or 4 times during the 48-week period of the study to ascertain virologic control, according to the routine clinical protocols in each hospital. The secondary objectives were adverse events, changes in CD4 count, lipid, hepatic or renal profile changes, treatment discontinuations and reasons for discontinuations.

Statistical analysis

All analyses were carried out using IBM SPSS Statistics for Windows®, Version 21.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

We analyzed the variables available at baseline and at 48 weeks. Variables that did not follow a normal distribution were described using the median and interquartile range (IQR). Nominal

variables were described as numbers and percentages. Paired samples were compared using the *t* test (normally distributed variables) and the Wilcoxon test (non-normally distributed variables). Normality of the variables was tested with the Kolmogorov-Smirnov-Lilliefords test. The association between qualitative variables was assessed using the χ^2 test when the sample was sufficiently large or Fisher's exact test when it was not. The 95% confidence intervals were calculated based on the Newcombe-Wilson hybrid score.

For the primary outcome (ITT analysis), we included all registered patients (incomplete or missing patients were defined as failures). We also performed an analysis excluding patients whose treatment was discontinued for non-virological reasons (OT analysis).

Results

The study population comprised 205 patients. Baseline patient characteristics are summarized in Table 1. Men accounted for 76% of the sample, median age was 49 years, a quarter of patients had prior AIDS-defining conditions, and a fifth were co-infected with hepatitis C virus (HCV). At baseline, median CD4+ lymphocyte count was 667 cells/ μ L, and the median CD4+ lymphocyte nadir was 198 cells/ μ L.

At baseline, before switching to ABC/3TC+RPV, median time from HIV diagnosis was 13.1 years, median time from first antiretroviral treatment was 9.6 years, median time of previous antiretroviral regimen was 3.1 years and median time with undetectable HIV-1 RNA was 6.2 years.

Prior to switching, 63 patients (30.7%) were taking a ritonavir-boosted protease inhibitor (bPI) and 122 patients (59.4%) a NNRTI (efavirenz, EFV, 48.3%). TDF was part of the previous backbone in 53 patients (25.8%) and ABC in 144 (70.2%). Of note, ABC/3TC was the most frequent nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) backbone coformulation before switching (69.7%). The main reasons for switching were drug toxicity/tolerability in 124 cases (60.5%) and regimen simplification in 41 (20%). In the toxicity/tolerability group of patients, 82 (65.3%) were on EFV-based regimens and 25 (20.2%) on bPI-based regimens. Regimen simplification (doses per day or number of pills) resulted primarily from bPI and efavirine-based regimens (51.2% and 22%, respectively).

The primary objective was observed in 187 out of 205 patients (91.2% [95% CI, 86.5–94.7]) by ITT analysis. When patients who had discontinued therapy for non-virological reasons were excluded, 187 out of 192 patients (97.4% [95% CI, 94–99.1]) reached the primary outcome per protocol (OT analysis) (Fig 1). Therapy failed in 18 patients (8.8%), including 15 who discontinued ABC/3TC+RPV. The reasons for discontinuation were toxicity/poor tolerability (4 [2%]), virological failure (2 [1%]), physician's decision (3 [1.5%]), loss of clinical patient monitoring or patient's decision (3 [1.5%]), death (1 [0.5%]), and no clinical data at the evaluation time point (2 [1%]). At week 48, five patients (2.4%) experienced protocol-defined virological failure. Of these, two continued with ABC/3TC+RPV after two consecutive low-level detectable HIV-1 RNA determinations (at weeks 6 and 24), and both had undetectable HIV-1 RNA at week 48. The other three patients had detectable HIV-1 RNA during the study period (two patients between weeks 4 and 8, and one patient at week 48). All three patients underwent resistance testing at the time of virological failure. Genotyping could not be performed in one patient due to an HIV-1 RNA level below 200 copies/mL, and in the other two patients, the resistance mutations found were as follows: NRTI mutations (M41L, M184V, T215E, K219Q) and NNRTI mutations (A98G, K103N, K238T) in one patient; and NRTI mutations (A62V, M184V), a NNRTI mutation (E138K), and a bPI mutation (L33V) in the other patient. Before switching to ABC/3TC+RPV, the available genotypic resistance tests did not show resistance mutations that would have compromised this treatment strategy. Therefore, no patients were excluded from the study for previous resistance mutations.

Table 1. Baseline characteristics of the study patients.

	(n = 205)
Age (years); median (IQR)	49 (41–54)
Gender ; n (%)	
Male	155 (75.6)
Female	50 (24.4)
HIV risk factors ; n (%)	
Sexual relations between MSM	62 (30.2)
Heterosexual relations	65 (31.7)
IDU	61 (29.7)
Other/Unknown	17 (8.3)
Baseline CD4 ; median (IQR)	
CD4 count (cells/ μ)	667 (471–870)
CD4%	31 (23–38)
Nadir CD4 (cells/ μ); median (IQR)	198 (87–288)
AIDS diagnosis ; n (%)	54 (26.3)
Time since HIV diagnosis (years); median (IQR)	13.1 (6.1–18.7)
Months since undetectable viral load (<50 copies/mL); median (IQR)	74.8 (35.8–117.0)
Comorbidities ; n (%)	
HBV (HbsAg +)	4 (2)
HCV (PCR +)	41 (20)
Hypertension	44 (22.5)
Diabetes mellitus	19 (9.3)
Dyslipidemia	59 (28.8)
Ischemic heart disease	12 (5.9)
Kidney disease	10 (4.9)
Reasons for switching ; n (%)	
Drug toxicity/tolerability	124 (60.5%)
Regimen simplification	41 (20%)
Physician's criteria*	23 (11.2%)
Cost savings	3 (1.5%)
Unknown reasons	14 (6.8%)
Previous cART ; n (%)	
Nucleos(t)ide	
Abacavir	144 (70.2)
Tenofovir	53 (25.8)
Zidovudine	11 (5.4)
Protease inhibitors	
Atazanavir	24 (11.7)
Darunavir (monotherapy: 2)	22 (10.7)
Lopinavir (monotherapy: 2)	9 (4.4)
Other	8 (3.9)
Non-nucleoside	
Efavirenz	99 (48.3)
Etravirine	13 (6.3)
Nevirapine	6 (2.9)
Rilpivirine	4 (1.9)
Integrase inhibitor	

(Continued)

Table 1. (Continued)

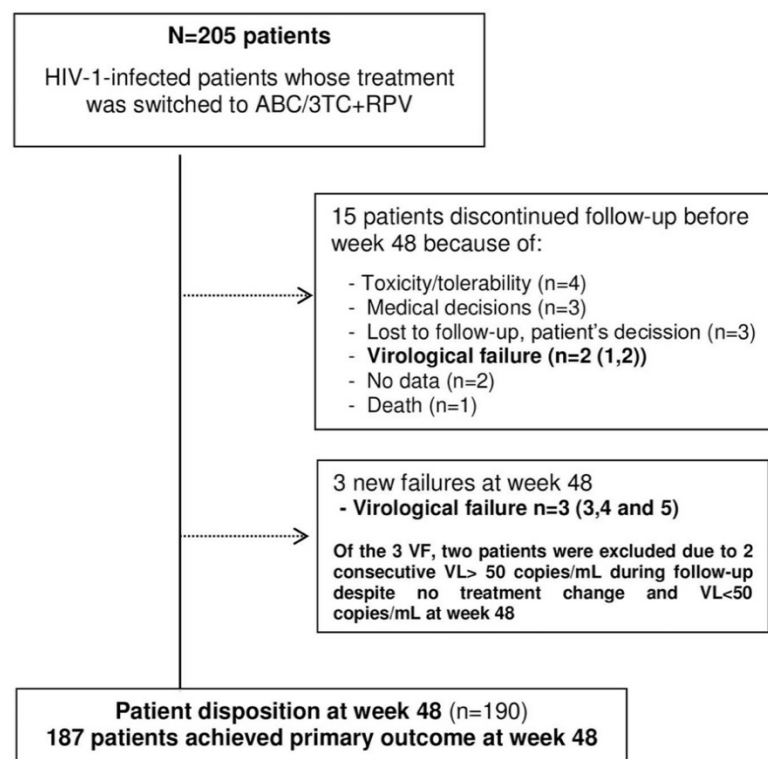
	(n = 205)
Raltegravir	3 (1.5)

MSM: men who have sex with men; IDU: injection drug user; AIDS: acquired immunodeficiency syndrome; HBV: hepatitis B virus; HCV: hepatitis C virus; cART: combined antiretroviral treatment.

* Potential drug interactions, better profile, a personal decision.

doi:10.1371/journal.pone.0164455.t001

The median CD4+ lymphocyte count and median CD4+ percentage increased significantly from baseline to week 48 by a median of 48 cells/ μ L (−50 to 189) and 1.2% (−1.3% to 4.1%), respectively, $P < 0.001$. In patients with a previous AIDS diagnosis (CDC stage C3), the CD4+



Primary Outcome

ITT analysis*

91.2% (187/205);
95% CI, 86.5–94.7

OT analysis**

97.4% 187/(187+5VF)
95% CI, 94–99.1

Virological failures defined per protocol (n=5)

VF	VL >50 before week 48	VL <50 at week 48	cART change during period of study
1	Yes	-	Yes
2	Yes	-	Yes
3	Yes	Yes	No
4	Yes	Yes	No
5	No	No	Yes

Fig 1. Study Flowchart. * ITT analysis: including all registered patients (incomplete or missing patients were included with patients whose treatment had failed). **OT analysis: excluding patients who discontinued treatment for non virological reasons. VF: virological failure, VL: viral load, cART: combined antiretroviral treatments.

doi:10.1371/journal.pone.0164455.g001

lymphocyte count and CD4+ percentage also increased significantly by a median of 50 cells/ μ L (-19 to 182.5) and 1.7% (-0.5% to 4.3%), respectively, $P<0.001$.

In this study cohort, 38 adverse events (AEs) were registered among 32 patients (15.6%) (Table 2). Clinical intervention was unnecessary for 33 of the events, and 25 resolved. Medication was discontinued in three (1.5%) of the five patients who required clinical intervention. The reasons for discontinuation were insomnia/depression, dizziness, and epigastralgia. Severe AEs were not related to medication, but moderate AEs could have been associated to the treatment in 3 patients. In 25 events, clinicians did not find a clear correlation between the event and antiretroviral therapy.

Median changes in lipid, hepatic, and renal profiles were analyzed at week 48 (Table 3). In this cohort of patients a small but statistically significant decrease in lipid levels were observed: total cholesterol (T-chol), with a percent change of -9.1% (median change, IQR, -18 [-47 to 3] mg/dL); low-density lipoprotein cholesterol (LDL-chol), -8.9% (-10.8 mg/dL [-43 to 9 mg/dL]); high-density lipoprotein cholesterol (HDL-chol), -7% (-4 mg/dL [-9 to 1 mg/dL]) and triglycerides (TG), -15% (-19 mg/dL [-51 to 12 mg/dL]); $P<0.001$ for all differences. There was no significant difference in lipid profiles in patients previously on a bPI-based regimen, but patients previously on an EFV-based regimen presented changes in T-chol, -15.4% (-29.6 mg/dL [-55.5 to -9 mg/dL], $P<0.01$), LDL-chol -14.6% (-20.5 mg/dL [-47 to 1.6 mg/dL], $P<0.01$), HDL-chol, -9.8% (-5 mg/dL [-9 to 0 mg/dL], $P<0.01$) and TG -20.3% (-28 mg/dL [-55 to 1.2 mg/dL], $P<0.01$).

Table 2. Overview of adverse events (AEs).

Summary of AE	
Patients with ≥ 1 AE	32
Total number of AE	38
Patients with ≥ 1 Grade 3–4 AE	4
Total number of Grade 3 or 4 AE	5
Patients with serious AE	1
Total number of serious AE	1
Discontinuation due to AE	3*
Deaths	1
Types of AE	
Digestive	11
Neuropsychiatric	7
Infectious	7
Systemic	7
Dermatological	3
Cardiovascular	3
Severity of adverse events	
Severe (fatal or life-threatening)	1
Moderate (requires medical treatment or hospitalization)	5
Mild (symptoms do not require major medical intervention)	32
Association with combination ABC/3TC+RPV	
Related	2
Likely	5
Possible	3
Unlikely	3
Not related	25

* Insomnia/depression, dizziness, epigastralgia.

doi:10.1371/journal.pone.0164455.t002

Table 3. Laboratory values at baseline and at week 48.*

LIPID PROFILE		N	Median	P. 25	P. 75	p
Total cholesterol	Baseline (mg/dL)	192	202.9	178.0	233.1	
	At week 48 (mg/dL)	179	186.0	158.0	209.0	
	Change	167	-18.0	-47.0	3.0	<0.001 [§]
	Percentage change	167	-9.1	-22.1	1.6	
High-density lipoprotein cholesterol	Baseline (mg/dL)	151	49.0	40.2	62.0	
	At week 48 (mg/dL)	152	46.0	39.0	58.0	
	Change	123	-4.0	-9.0	1.0	<0.001 [¥]
	Percentage change	123	-7.0	-17.1	2.0	
Low-density lipoprotein cholesterol	Baseline (mg/dL)	144	123.7	93.5	153.5	
	At week 48 (mg/dL)	146	113.8	91.0	135.0	
	Change	118	-10.8	-43.0	9.0	<0.001 [§]
	Percentage change	118	-8.9	-27.1	10.7	
Triglycerides	Baseline (mg/dL)	190	134.5	84	204	
	At week 48 (mg/dL)	180	108.0	75.5	163.5	
	Change	167	-19.0	-51.0	12.0	<0.001 [¥]
	Percentage change	167	-15.0	-33.5	12.3	
LIVER PROFILE						
Aspartate aminotransferase	Baseline (IU/L)	164	25.0	20.0	34.0	
	At week 48 (IU/L)	155	24.0	20.0	31.0	
	Change	140	0.5	-4.0	4.0	0.953 [¥]
Alanine aminotransferase	Baseline (IU/L)	189	25.8	17.0	40.0	
	At week 48 (IU/L)	181	25.0	18.0	40.0	
	Change	167	1.0	-9.0	8.0	0.931 [¥]
Gamma-glutamyl transpeptidase	Baseline (IU/L)	167	39.0	23.0	71.4	
	At week 48 (IU/L)	165	29.0	21.0	53.0	
	Change	143	-7.0	-26.0	2.0	<0.001 [¥]
Alkaline phosphatase	Baseline (IU/L)	177	87.0	68.0	108.0	
	At week 48 (IU/L)	151	75.0	62.0	90.0	
	Change	145	-12.0	-29.0	-1.0	<0.001 [¥]
Bilirubin	Baseline (mg/dL)	154	0.5	0.4	0.70	
	At week 48 (mg/dL)	139	0.5	0.4	0.6	
	Change	122	0.0	-0.1	0.1	0.812 [¥]
RENAL PROFILE						
Estimated glomerular filtration rate	Baseline	127	82.0	71.0	97.0	
	At week 48	147	89.4	74.6	99.6	
	Change	107	1.1	-4.8	10.0	<0.01 [¥]
CD4+ LYMPHOCYTE COUNT						
Absolute CD4	Baseline (cells/ μ L)	197	667	471	870	
	At week 48 (cells/ μ L)	174	741	505	942	
	Change	167	48	-50	189	<0.001 [¥]
% CD4	Baseline	199	31.0	23.7	38.0	
	At week 48	175	34.0	27.0	38.8	
	Change	170	1.2	-1.3	4.1	<0.001 [¥]

* Taking into account the retrospective nature of the study and according to the different routine clinical protocols in each hospital not all the patients had a baseline or 48-week lipid, hepatic or renal profiles.

[§] p value Paired Samples T-test (parametric variables).

[¥] p value Wilcoxon Signed-Rank test (nonparametric variables).

doi:10.1371/journal.pone.0164455.t003

No changes were observed in liver profiles (aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, and bilirubin) at week 48, except for a slight decrease in gamma-glutamyl transpeptidase and alkaline phosphatase levels. This decrease was especially significant in the group of patients previously on an EFV-based regimen, median gamma-glutamyl transpeptidase of -18.5 IU/L (-41.7 to -7 IU/L) and a median alkaline phosphatase of -16.4 IU/L (-35 to -5 IU/L), $P < 0.01$.

The estimated glomerular filtration rate (eGFR; Modification of Diet in Renal Disease equation) increased by a median (IQR) of 1.1 mL/min/ 1.73 m² (-4.8 to 10) by week 48, $P < 0.01$. Most of the patients who attained an increase in eGFR were taking TDF before switching ($n = 55$) and these patients had a median increase in eGFR of 7 mL/min/ 1.73 m² (-5.8 to 13.1) at the end of follow-up, $P < 0.04$. There were no significant changes in eGFR in patients previously on EFV or bIP-based regimens.

Discussion

To our knowledge, there is little data showing that switching to ABC/3TC+RPV is effective, safe, and well tolerated in virologically suppressed HIV-1-infected patients. Previous studies have demonstrated that when switched from EFV+FTC/TDF, RPV+FTC/TDF is not inferior in terms of efficacy, has a better tolerability profile (resolving neuropsychiatric toxicity), and patients have a high adherence to this regimen [17, 18]. In terms of effectiveness, our findings also revealed a high virological suppression rate (above 90% at 48 weeks of follow-up), which in fact is similar to other reported studies on treatment switching [15–20].

Of the 205 patients included, 18 experienced treatment failure, although only five experienced protocol-defined virological failure during the 48 weeks of the study period. Interestingly, two of those patients presenting as virological failures had two consecutive HIV-1 RNA values between 50 and 200 copies/mL and later achieved and maintained HIV-1 RNA < 50 copies/mL without having to modify their treatment. Resistance testing performed on samples from the other three patients who experienced virological failure revealed mutations that may have compromised the efficacy of the regimen in two cases. A high proportion of patients maintained an undetectable viral load at week 48 after the switch, probably because of the excellent tolerability profile of ABC/3TC+RPV and the good adherence motivated by the low pill burden and once-daily regimen.

We documented a median increase of 48 cells/ μ L (7.2%) in the CD4+ lymphocyte count but only a 1.2% increase in the percentage of CD4+ cells. Immune function was largely unchanged given the small and clinically insignificant change in CD4%. The absolute CD4 change may have been driven by increases in white blood cells or total lymphocyte count. Further follow-up would be needed in order to observe potential clinically significant changes.

The frequency of adverse events was low (15.6%). The attending physicians considered most events to be unrelated to the study medication, and most AES resolved. Only three patients discontinued the regimen owing to adverse events. The low number of discontinuations due to poor tolerability indicates that the regimen was well tolerated.

A small irrelevant decrease was observed in the serum concentrations of all fasting lipids. This observation was more evident in the group of patients with a previous EFV-based regimen, comprising nearly half of the patients who switched to RPV+ABC/3TC. This finding is similar to findings described in other studies with EFV, in naïve or treated patients [21, 22]. No significant changes were observed in the subgroup of previous bPI-based regimens despite findings in other studies [23].

Additionally, serum biochemistry analysis revealed a small but statistically significant decrease in alkaline phosphatase and gamma-glutamyl transpeptidase levels, especially among the group of patients with a previous EFV-based regimen. EFV is known to produce enzyme

induction in the liver through CYP3A4 and has been described in the EFV data sheet in 7% of the patients who receive 600 mg of this drug [24].

Despite a significant median increase in eGFR of 1.1 mL/min/1.73 m², no clinical relevance could be established. This increase is much more striking in the subgroup of patients who switched to ABC/3TC+RPV from a regimen containing TDF with a median increase in the eGFR of 7 mL/min/1.73 m². This finding may reflect either a decrease in the inhibition of the tubular secretion of creatinine or an improvement in renal function after removing TDF from the regimen [25, 26]. Future availability of tenofovir-alafenamide (TAF) resulting in a better renal profile could avoid the potential renal damage observed in some patients using TDF [27].

Our study has several limitations. First, it was a retrospective study. Second, there were differences in clinical protocols and visit timetables between the study centers. It also lacked a comparative arm.

Nevertheless, our findings are relevant, because ABC/3TC+RPV proved to be highly effective in virologically suppressed HIV-1-infected patients. Therefore, this combination could potentially form the basis for a switching strategy, especially when TDF cannot be taken because of toxicity issues, resistance, or clinical reasons. Safety is yet another key advantage of ABC/3TC+RPV. For example, adverse events are infrequent and a regimen free of TDF has potential long-term benefits for the kidneys and bones.

In addition, this switching strategy could be cheaper than the most common antiretroviral regimens that include protease and integrase inhibitors. These savings can have a significant economic impact on the hospital drug expenses.

In summary, the results of the SIMRIKI study support the use of ABC/3TC+RPV as an effective, safe, well-tolerated and cost-effective switching strategy in patients with virologically stable HIV-1 infection.

Acknowledgments

We thank the SIMRIKI study patients and all investigators and Institutions of GESIDA-8314 study group**. We also thank Cristina Jiménez and Xolimar Pereiro (ViiV Healthcare Medical Scientific Liaison) for their continued support. Data presented at the 15th European AIDS Conference, Barcelona (21–24 October 2015).

Contributors

Members of the GESIDA-8314 Study Group are: J. Troya***, P. Ryan, G. Cuevas, J. Solís. Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, Spain; E. Ribera. Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona, Spain; D. Podzamczar, A. Imaz, L. Acerete. Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, Spain; J. González-García, V. Hontañón. Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain; J.A. Terrón. Hospital Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera, Spain; V. Boix, J. Portilla, E. Merino, S. Reus, D. Torruís, L. Giner, I. Portilla, M. Pampliega, M. Díez. Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, Spain; S. Moreno, M.J. Pérez, A. Díaz, J.L. Casado, A. Moreno, F. Dronda, C. Gómez, S. Serrano Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain; P. Barrufet, L. Force. Hospital de Mataró, Mataró, Spain; M. Castaño, M.I. Mayorga, F. Orihuela, F. Jiménez. Hospital Carlos Haya, Málaga, Spain; J. Berenguer, A. Carrero. Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain; J. Galindo. Hospital Clínico de Valencia, Valencia, Spain; I. Suárez-Lozano, M. Raffo, M.D. Merino, F. Rodríguez, J.M. Fajardo, F.J. Martínez, A. Hidalgo-Castejón; S. de la Rosa. Hospital Universitario Infanta Elena, Huelva, Spain; H. Knobel. Hospital del Mar, Barcelona, Spain; H. Esteban, M. Yllescas. Fundación SEIMC-GESIDA, Madrid, Spain.

*** Lead author for this group: Jesús Troya García (email: jestrogar@hotmail.com)

Author Contributions

Conceptualization: JT PR.

Formal analysis: GESIDA.

Funding acquisition: GESIDA.

Investigation: JT PR ER DP VH JAT VB SM PB MC AC MJG IS HK MR JS JG JB AI.

Methodology: JT PR.

Project administration: MY HE GESIDA.

Resources: JT PR ER DP VH JAT VB SM PB MC AC MJG IS HK MR JS JG JB AI.

Supervision: JT PR.

Visualization: JT PR.

Writing – original draft: JT PR.

Writing – review & editing: JT PR JB JG AI.

References

1. European Guidelines for treatment of HIV-infected adults in Europe. Guidelines version 8.0. European AIDS Clinical Society (EACS), October, 2015. Available: http://www.eacsociety.org/files/2015_eacsguidelines_8.0-english_revised-20151104.pdf. Accessed 2015 Nov 9.
2. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services USA, January 28, 2016. Available: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/vguidelines/adultandadolescentgl.pdf>. Accessed 2016 Feb 11.
3. Waters L, Nelson M. Long-term complications of antiretroviral therapy: lipodystrophy. *Int J Clin Pract*. 2007; 61 (Suppl 6): S999–S1014. doi: [10.1111/j.1742-1241.2007.01385.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01385.x) PMID: [17504362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17504362/)
4. Nachega JB, Mugavero MJ, Zeier M, Vitoria M, Gallant JE. Treatment simplification in HIV-infected adults as a strategy to prevent toxicity, improve adherence, quality of life and decrease healthcare costs. *Patient Prefer Adherence*. 2011; 5: 357–367. doi: [10.2147/PPA.S22771](https://doi.org/10.2147/PPA.S22771) PMID: [21845035](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21845035/)
5. Ford N, Flexner C, Vella S, Ripin D, Vitoria M. Optimization and simplification of antiretroviral therapy for adults and children. *Curr Opin HIV AIDS*. 2013; 8 (Suppl 6): S591–S599. doi: [10.1097/COH.000000000000010](https://doi.org/10.1097/COH.000000000000010) PMID: [24100871](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24100871/)
6. Casado JL, Moreno S. Potential role of rilpivirine in simplification regimens. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31 (Suppl 2): S30–S35. doi: [10.1016/S0213-005X\(13\)70140-X](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(13)70140-X) PMID: [24252531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24252531/)
7. Rasmussen TA, Jensen D, Tolstrup M, Nielsen US, Erlandsen EJ, Birn H, et al. Comparison of bone and renal effects in HIV-infected adults switching to abacavir or tenofovir based therapy in a randomized trial. *Plos One*. 2012; 7 (Suppl 3): e32445. doi: [10.1371/journal.pone.0032445](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032445) PMID: [22479327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22479327/)
8. Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, Compston J, Gerstoft J, Van Wijngaerden E, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis*. 2010; 51: 963–972. doi: [10.1086/656417](https://doi.org/10.1086/656417) PMID: [20828304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20828304/)
9. Moyle GJ, Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, Domingo P, Granier C, et al. 96-week results of abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, plus efavirenz in antiretroviral-naïve, HIV-1 infected adults: ASSERT study. *Antivir Ther*. 2013; 18 (Suppl 7): S905–S913. doi: [10.3851/IMP2667](https://doi.org/10.3851/IMP2667) PMID: [23899468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23899468/)
10. Edurant®. Data Sheet. European Medicines Agency. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002264/WC500118874.pdf. Accessed 2016 Jul 12.
11. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet*. 2011; 378: 238–246. doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)60936-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60936-7) PMID: [21763936](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21763936/)

12. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011; 378: 229–237. doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)60983-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60983-5) PMID: [21763935](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21763935/)
13. Nelson MR, Elion RA, Cohen CJ, Mills A, Hodder SL, Segal-Maurer S, et al. Rilpivirine versus efavirenz in HIV-1-infected subjects receiving emtricitabine/tenofovir DF: pooled 96-week data from ECHO and THRIVE Studies. *HIV Clin Trials*. 2013; 14 (Suppl 3): S81–S91. doi: [10.1310/hct1403-81](https://doi.org/10.1310/hct1403-81) PMID: [23835510](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23835510/)
14. Putcharoen O, Kerr SJ, Ruxrungtham K. An update on clinical utility of rilpivirine in the management of HIV infection in treatment-naïve patients. *HIV AIDS*. 2013; 16 (Suppl 5): S231–S241. doi: [10.2147/HIV.S25712](https://doi.org/10.2147/HIV.S25712) PMID: [24068877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24068877/)
15. Ward D, Grant R. Rilpivirine/tenofovir/emtricitabine fixed-dose combination is an efficacious and well-tolerated “switch” regimen for patients on therapy. *J Int AIDS Soc*. 2012; 15 (Suppl 4): S18351. doi: [10.7448/ias.15.6.18351](https://doi.org/10.7448/ias.15.6.18351)
16. Cevik M, Sonecha S, Nelson M. Safety and efficacy of fixed-dose combination rilpivirine-tenofovir-emtricitabine (RPV/TDF/FTC) in treatment-experienced patients infected with HIV-1. *J Int AIDS Soc*. 2012; 15 (Suppl 4): S18291. doi: [10.7448/ias.15.6.18291](https://doi.org/10.7448/ias.15.6.18291)
17. Mills AM, Cohen C, Dejesus E, Brinson C, Williams S, Yale KL, et al. Efficacy and safety 48 weeks after switching from efavirenz to rilpivirine using emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate-based single-tablet regimens. *HIV Clin Trials*. 2013 Sep-Oct; 14(5):216–223 doi: [10.1310/hct1405-216](https://doi.org/10.1310/hct1405-216) PMID: [24144898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24144898/)
18. Cazanave C, Reigadas S, Mazubert C, Bellecave P, Hessamfar M, Le Marec F, et al. Switch to Rilpivirine/Emtricitabine/Tenofovir Single-Tablet Regimen of Human Immunodeficiency Virus-1 RNA-Suppressed Patients, Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales CO3 Aquitaine Cohort, 2012–2014. *Open Forum Infect Dis*. 2015; 2(1): ofv041. doi: [10.1093/ofid/ofv018](https://doi.org/10.1093/ofid/ofv018) PMID: [26034768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26034768/)
19. Murphy RL, Smith WJ. Switch studies: a review. *HIV Medicine*. 2002; 3: 146–155. doi: [10.1046/j.1468-1293.2002.00102.x](https://doi.org/10.1046/j.1468-1293.2002.00102.x) PMID: [12010362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12010362/)
20. Pozniak A, Markowitz M, Mills A. Switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14 (Suppl 7): S590–S599. doi: [10.1016/S1473-3099\(14\)70796-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70796-0) PMID: [24908550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24908550/)
21. Tebas P, Sension M, Arribas J, Duiculescu D, Florence E, Hung CC, et al. Lipid levels and changes in body fat distribution in treatment-naïve, HIV-1-Infected adults treated with rilpivirine or Efavirenz for 96 weeks in the ECHO and THRIVE trials. *Clin Infect Dis*. 2014; 1; 59(3):425–34 doi: [10.1093/cid/ciu234](https://doi.org/10.1093/cid/ciu234) PMID: [24729492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24729492/)
22. Ward DJ, Curtin JM. Switch from Efavirenz to Nevirapine Associated with Resolution of Efavirenz-Related Neuropsychiatric Adverse Events and Improvement in Lipid Profiles AIDS Patient Care STDS. 2006; 20(8):542–8. doi: [10.1089/apc.2006.20.542](https://doi.org/10.1089/apc.2006.20.542) PMID: [16893323](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16893323/)
23. Haubrich RH, Riddler SA, DiRienzo AG, Komarow L, Powderly WG, Klingman K, et al. Metabolic outcomes in a randomised trial of nucleoside, nonnucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment. *AIDS*. 2009; 23 (Suppl 9): S1109–S1118. doi: [10.1097/QAD.0b013e32832b4377](https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32832b4377) PMID: [19417580](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19417580/)
24. Efavirenz®. Data Sheet. European Medicines Agency. Available: http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2012/20120109113509/anx_113509_es.pdf. Accessed 2016 Jul 12.
25. Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De Wit S, Sedlacek D, Beniowski M, et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS*. 2010; 24: 1667–1678. doi: [10.1097/QAD.0b013e328339fe53](https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328339fe53) PMID: [20523203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20523203/)
26. Nishijima T, Kawasaki Y, Tanaka N, Mizushima D, Aoki T, Watanabe K, et al. Long-term exposure to tenofovir continuously decrease renal function in HIV-1 infected patients with low body weight: results from 10 years of follow-up. *AIDS*. 2014; 28 (Suppl 13): S1903–S1910. doi: [10.1097/QAD.0000000000000347](https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000347) PMID: [25259702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25259702/)
27. Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, Gupta SK, Post FA, Bloch M, et al. Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Patients With Renal Impairment: 48-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study. *Acquir Immune Defic Syndr*. 2016; 15; 71(5): 530–537 doi: [10.1097/QAI.0000000000000908](https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000908) PMID: [26627107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26627107/)

ARTÍCULO 2

Safety and Tolerability: Current Challenges to Antiretroviral Therapy for the Long-Term management of HIV infection

Jesús Troya; José Bascuñana

AIDS Rev. 2016; 18(3):127-137

Factor impacto: 3.244

Safety and Tolerability: Current Challenges to Antiretroviral Therapy for the Long-Term Management of HIV Infection

Jesús Troya and José Bascuñana

Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, Spain

Abstract

Following the introduction of triple combination therapy in 1996, the paradigm of HIV infection has been modified by its transformation into a chronic disease and thereby significantly reducing its morbidity and mortality. The spectrum of drugs in use since then has changed dramatically with the advent of more potent molecules, new classes of drugs aimed at novel therapeutic targets and their optimization and simplification through fixed-dose combinations that are more convenient for patients, and which, taken together, have led to sustained virologic response rates in treatment-naïve patients of more than 90%. However, the different drugs that make up antiretroviral therapy continue to pose problems of tolerability and toxicity (such as tenofovir-associated renal and bone toxicity, or neuropsychiatric toxicity that has been related to efavirenz and, more recently, to some integrase inhibitors), which can be detrimental to the patient's compliance to a given antiretroviral therapy and lead to virologic failure. In this context of sustained virologic response, safety has emerged as probably the single most important factor in treatment and should be given serious consideration when choosing an antiretroviral therapy regimen. Herein, we review the role of the adverse effects that result from the different drugs that are currently available, as described in data published from clinical trials and real life cohort studies, as well as possible therapeutic strategies for the management of these toxicities. (AIDS Rev. 2016;18:127-37)

Corresponding author: Jesús Troya García, jestrogar@hotmail.com

Key words

ART. Safety. Toxicity.

Introduction

Antiretroviral therapy (ART) has changed substantially in recent years with the advent of new drugs. Some belong to "traditional" classes of drugs, such as

nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors (NRTI), non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI), and protease inhibitors (PI). Others act on already identified novel therapeutic targets, such as fusion inhibitors, CCR5 coreceptor antagonists, and integrase inhibitors (INSTI). Moreover, new drugs and new formulations with greater potency and safety are available to us. All this has allowed us to achieve high rates of virologic suppression, more than 90% in treatment-naïve patients, together with greater tolerability and safety in association with simpler dosing regimens, leading to significant improvements in the quality of life of patients. Universal access to ART, which is supported

Correspondence to:

Jesús Troya García
Hospital Universitario Infanta Leonor
Avenida Gran Vía Este, 80
28031 Madrid, Spain
E-mail: jestrogar@hotmail.com

by different clinical practice guidelines^{1,2} and clinical studies³, early diagnosis of the infection, and increasingly efficient drugs, has allowed improved epidemiological and clinical control of the patients, requiring a lower level of care. Nevertheless, the appearance of short- and long-term problems with tolerability and toxicity remains a reality for patients with HIV-1 infection⁴. These toxicities, especially those that appear in the longer term and which mostly occur in patients who have been exposed to different drugs for prolonged periods of time, in combination with the effects of aging in HIV patients and age-related comorbidities, increasingly oblige us to optimize and individualize treatment. These toxicities add a significant burden of comorbidity and can result in the decline in adherence to ART and precipitate the onset of virologic failure due to the fact that the patient will often establish a causal relationship between taking medications and the appearance of symptoms or signs of toxicity. Likewise, it is also important to keep in mind toxicities that are not directly measurable by patients but that the practitioner must be aware of when it comes to adjusting treatment to the individual patient. In this sense, safety has emerged as probably the single most important factor that distinguishes one drug from another and to guarantee long-term effectiveness. The objective of this review is to analyze the role of toxicity and tolerability of different drugs that has been recorded over the course of clinical trials and real-life cohort studies together with possible therapeutic strategies for the management of these toxicities.

The development of antiretroviral therapy over time: From efficacy to safety and tolerability

Since 1986, 26 antiretroviral drugs (ARV) have been approved for treatment of HIV. Over the years since the first anti-HIV drug, zidovudine, appeared, the challenges posed for treatment have changed. During the first stage of the HIV pandemic in the mid 1990s, the main concern was focused on the development of drugs that would be effective in adequately controlling viremia and the preservation and enhancement of the immune system. To do so, monotherapy and combination therapy approaches with available drugs, such as NRTIs like zidovudine (AZT), didanosine (ddI), zalcitabine (ddC) and stavudine (d4T), were used. These regimens did not achieve adequate and sustainable virologic control over time, and they were inconvenient

and associated with a number of adverse effects, some of which were serious. In the second half of the 1990s, new drugs that were more effective, with improved safety profiles and tolerability, were developed: NNRTIs such as nevirapine (NVP), delavirdine (DLV), and efavirenz (EFV); NRTIs: lamivudine (3TC), abacavir (ABC), tenofovir (TDF); and new therapeutic targets emerged: PIs such as saquinavir (SQV), indinavir (IDV), ritonavir (RTV), nelfinavir (NFV), amprenavir (APV) and lopinavir (LPV). From 1996, this range of therapeutic tools allowed the strategy known as "triple therapy"⁵ to be adopted, which consisted of a combination of three active anti-HIV drugs (two NRTIs and one PI or one NNRTI). Adequate virologic response was achieved for the first time and it constituted a first step towards chronicity of infection, although the emergence of resistance mutations entailed limitations for sustaining long-term virologic efficacy. Schedules were complex and involved taking a large number of pills many times a day as well as significant issues with tolerability and safety.

From 2003 onwards and particularly from 2006, new drugs appeared, which on the one hand were more potent and had a higher genetic barrier, and on the other hand were safer. New drugs were added to the previous classes: PIs such as atazanavir (ATZ), tipranavir (TPV), and darunavir (DRV), new NRTIs such as emtricitabine (FTC), new NNRTIs such as etravirine (ETV) and then rilpivirine (RPV). Moreover, new classes of drugs appeared that had new therapeutic targets: fusion inhibitors such as enfuvirtide, CCR5 coreceptor antagonists such as maraviroc (MVC) and INSTIs such as raltegravir (RGV), elvitegravir (EVG), or dolutegravir (DGV), which achieve better control of the disease. The rates of virologic response in treatment-naïve patients are now higher than 90%. Furthermore, they provide significant improvements in both safety and tolerability. In addition to the development of new drugs with better safety profiles, the existence of genetic factors that have an influence on drug toxicity (toxicokinetics) began to be known. An individualized approach to the choice of therapy among different preferred options is key to trying to minimize ART-associated toxicity in the long term⁶.

One development that contributed considerably to improving adherence, and as a consequence led to improvement in the duration of virologic response, was the reduction in twice-daily dosing to once a day, together with the emergence of fixed-dose combinations of ARVs. These combinations afford greater convenience to the patients and have the effect of adding value because they "normalize" the disease and quality of life of the patients.

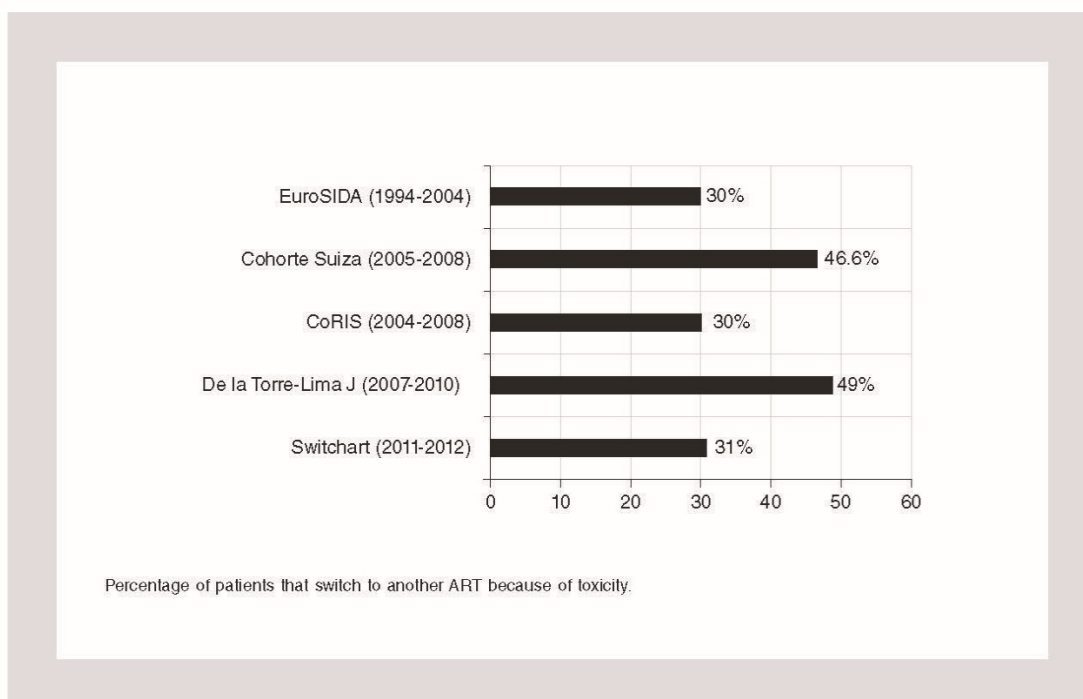


Figure 1. Changes in antiretroviral therapy as a result of toxicity in cohort studies.

This gradual improvement in ART efficacy, through a combination of higher rates of virologic response and greater safety, tolerability, and convenience of administration, has led to significant increases in life expectancy and quality of life of HIV patients.

The current challenge for ART is to sustain virologic response over the course of time while providing maximum safety to the patients, and to minimize the negative impact treatment has on their quality of life. In this three-variable equation, the safety and convenience of ART contributes to adherence and acceptance of the treatment, which is crucial to achieving sustained virologic response.

Antiretroviral therapy-related toxicity in clinical trials and real-life cohort studies

The toxicity of ART, particularly long-term toxicity, tends to be underestimated in clinical trials, probably due to the limited duration of follow-up (the studies usually run for 48-96 weeks). This is likely the fundamental reason that explains the differences in the incidence, prevalence, and effects of toxicities between clinical trials and observational real-life cohort studies. Observational studies are better at reflecting ART-related

toxicity and show that at present, the most common cause for changes in treatment is precisely toxicity (Fig. 1).

The EuroSIDA⁷ cohort study analyzed the reasons for discontinuing first-line ART from 1999 to 2004. From 1999 to 2001, virologic failure was the main reason for 15-16% of treatment regimen changes. However, from 2001, discontinuation of treatment due to toxicity reached 25-35% (as opposed to 5% because of virologic failure). A Swiss⁸ cohort study of 1,318 HIV patients that was conducted from January 2005 to June 2008 showed that toxicity issues were responsible for 46.6% of treatment regimen changes, especially during the first four weeks of treatment, whereas virologic failure was described in only 5.9% of patients. The analysis of the Spanish CoRIS⁹ cohort study between 2004 and 2008 showed that toxicity was the main cause behind treatment regimen changes in more than 30% of cases, while virologic failure was the cause in less than 6%. La Torre-Lima, et al.¹⁰ reported similar data in a multicenter study of 600 patients who initiated ART between January 2007 and June 2010. The main reason for discontinuation in 49% of patients was toxicity (gastrointestinal disorders, cutaneous reactions, neuropsychiatric symptoms, liver, kidney, and metabolism disorders). Finally, although the Switchart¹¹ retrospective

observational study of 246 patients conducted between 2011 and 2012 shows that in 31% of cases ART was modified due to toxicity, the most frequent cause for change was simplification of treatment (36%).

What these observational cohort studies show is how, on the one hand, over the last few years the main cause for change of treatment has shifted from virologic failure to ART-related toxicity and simplification strategies, and on the other hand, how useful they are for estimating the incidence, prevalence, and effects of toxicity in "real life" with respect to clinical trials. Long-term follow up of patients (cohorts, registers) and long-term phase IV safety surveillance may allow us to better understand long-term toxicity, which is especially important with regard to the newer drugs.

On the other hand, other factors to take into consideration are the underrepresentation in clinical trials of populations who show greater complexity, such as patients who have a low CD4 count, coexistence of opportunistic infections, or significant comorbidities. The difficulties in their management, the fragility of the patients, and the inherent risks of morbidity and mortality, which become apparent in observational studies and remain underestimated in clinical trials, cause making the right choice of ART and its safety to become an even greater priority, if that is possible, for the practitioner.

Present toxicity of antiretroviral therapy: Short- and long-term toxicity

In addition to the early toxicity that results when ART is started, we have to add long-term adverse effects, which are closely related to it due to the need for indefinite administration of treatment given the impossibility of eradicating HIV¹². Depending on the time to onset of toxicity after starting the drug, the adverse effects can be classified as follows: (Table 1)¹³.

Early or short-term toxicity

This is the easiest type to diagnose and treat as it usually occurs within a few days or weeks after exposure to the drug. The immediate adverse effects are well defined, in some cases they can be anticipated, and they are usually easy to manage. This type of toxicity is mainly digestive, cutaneous, or neuropsychiatric and its incidence and associated factors are well known. For the most part it is usually transient and does not require the drug to be withdrawn, although on occasion there can be serious adverse effects that

may be life-threatening, making it necessary to withdraw the drug.

Cutaneous and hypersensitivity reactions

Generally speaking, cutaneous reactions begin to appear soon after starting the ARV. Most of the time they are benign and only in a small proportion of cases do they become serious and threaten the patient's life¹⁴. The most common cutaneous reactions are exanthematous (morbilliform or maculopapular eruptions) that affect 8-12% of patients receiving ART. The NNRTIs and ABC are the drugs most frequently involved. Of the NNRTIs, NVP¹⁵ and EFV are the main culprits and there is also increased risk for cross-reaction, but this is not the case for ETV and RPV. This type of reaction has also been described for PIs such as DRV, although there the incidence is < 1%.

Severe reactions include drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS), Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. DIHS has been described for many ARV drugs, though the highest risk is associated with ABC (5%), which can cause extremely severe reactions that oblige an immediate withdrawal of the drug¹⁶. On the other hand, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are entities that seldom occur in patients receiving ART, with NVP being the drug that is most frequently involved (0.5-1.0%).

Very rarely do integrase inhibitors cause adverse cutaneous reactions (< 1%).

Gastrointestinal toxicity

Gastrointestinal adverse effects are common and are the main reason for changing ART. The ones most frequently reported are nausea, vomiting, and diarrhea, and PIs are the drug class responsible for most of them¹⁷. Low-dose ritonavir (r)-boosted PIs DRV and atazanavir (ATV) cause many fewer gastrointestinal disorders (15-20%) than older PIs. Substituting cobicistat for ritonavir as enhancer has helped to further improve the tolerability profile of DRV and ATV.

The tolerability profiles of integrase inhibitors EVG and DTG have been shown to be worse than that of RVG, as was observed in the Striving study of DTG or the Study 103 of EVG. In these studies, rates of nausea and diarrhea of up to 13-18% and 21-23%, respectively, were observed¹⁸.

Both NRTIs and NNRTIs, and the latter in particular, induce relatively few gastrointestinal disorders.

Jesús Troya and José Bascuñana: **Safety, Future Challenges for ART****Table 1. Antiretroviral therapy-related adverse effects**

Antiretroviral	Severe adverse event	Common adverse event (> 5%)
Nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)		
Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)	Tubular injury, decrease in eGFR Osteopenia Exacerbation of hepatitis B if the drug is withdrawn	–
Abacavir (ABC)	Hypersensitivity reactions Myocardial infarction	–
Emtricitabine (FTC)	Exacerbation of hepatitis B if the drug is withdrawn	–
Lamivudine (3TC)	Exacerbation of hepatitis B if the drug is withdrawn	–
Non-nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors (NNRTI)		
Rilpivirine (RPV)	–	Rash Dizziness Abnormal dreams
Etravirine (ETV)	Rash	Nausea
Efavirenz (EFV)	Rash, Stevens-Johnson syndrome Hepatotoxicity Teratogenicity	Dizziness Insomnia Vivid dreams (> 50%) Headache Gynecomastia Elevated transaminases
Nevirapine (NVP)	Rash, DIHS, Stevens-Johnson syndrome Hepatotoxicity	Elevated transaminases
Protease inhibitors (PI)		
Darunavir (DRV/r)	Stevens-Johnson syndrome Erythema multiforme Hepatotoxicity	Rash Nausea, Diarrhea
Atazanavir (ATZ)	First-degree AV block Nephrolithiasis	Hyperbilirubinemia
Lopinavir (LPV)	Myocardial infarction	Hypertriglyceridemia Asthenia Nausea, diarrhea
Integrase inhibitors (INSTI)		
Raltegravir (RGV)	–	Headache Increased creatine phosphokinase
Elvitegravir (EVG)	–	Headache Nausea, diarrhea
Dolutegravir (DGV)	–	Headache Sleep disturbance Insomnia Depression Diarrhea

DIHS: drug-induced hypersensitivity syndrome, eGFR: estimated glomerular filtration rate.

Liver toxicity

Hepatotoxicity is a relatively common problem (5-10%) with the majority of ARV drugs and one of the most frequent reasons, from the clinical perspective, for withdrawing or changing ART. The possible mechanisms

involved are multiple and its clinical presentation is highly variable, ranging from transitory, asymptomatic elevation of liver enzymes to, much less frequently, acute fulminant hepatitis¹⁹. Among the different ARVs, there are classes like NNRTIs that are more likely to cause hepatotoxicity. NVP is found to have a higher

risk, causing immuno-allergic reactions with liver injury or direct toxicity in patients coinfecting with HCV and HBV. EFV can cause liver problems in up to 7% of patients by acting as an inducer of cytochrome CYP3A4 enzyme²⁰. ETV and RPV do not present cross-reactivity and have better safety profiles. Among the NRTIs, ABC is associated with DIHS liver injury. The latest boosted PIs DRV/r and ATZ/r are much less hepatotoxic than they were formerly. ATV can cause hyperbilirubinemia through an increase in indirect bilirubin as a result of inhibition of uridine diphosphate glucuronosyltransferase enzyme (UGT1A1*28 haplotype), without having any effect on liver function.

Integrase inhibitors generally have a favorable hepatic safety profile. DTG has been associated with elevations in liver enzymes in some patients coinfecting with HBV or HCV²¹.

Neuropsychiatric toxicity

Neuropsychiatric toxicity has been reported for several drugs, although there has been nothing to suggest that drugs within a specific class of drugs produce similar toxicity. Most noteworthy is the toxicity caused with EFV, which occurs in about half of the patients to whom it is administered, as has been recorded in many clinical trials and cohort studies²². The most common symptoms are sleep disturbances, dizziness, difficulty concentrating, headache, confusion, irritability, and nervousness. They are often transient and generally disappear between four and 24 weeks after initiation of treatment, but in up to 10-15% of patients they can persist for a prolonged period. Depression has been described less frequently and suicidal ideation even more rarely.

Rilpivirine has a more favorable neuropsychiatric profile than EFV. Statistically significant differences were observed in the STAR study, which showed tolerability of RPV was better than that of EFV for all neuropsychiatric criteria, with rates of headache of 14.2%, dizziness 6.9%, insomnia 11.4%, abnormal dreams 5.8%, and anxiety 7.1%²³. Later cohort studies have demonstrated it has a more favorable profile of tolerability with a lower rate of neuropsychiatric disturbances.

Among integrase inhibitors, EVG causes headache and insomnia in 14-15% of patients²⁴. With DTG, headache, dizziness, sleep disturbances, and depression occurred in 2-5% of patients in the SINGLE study²⁵, a rate of toxicity that increases up to 15% in real-life cohort studies²⁶, as DHHS guidelines² already reflect,

and RGV has been associated with headache in 5% of patients, while depression has been described in 2-3%²⁷. Although uncommon (0.1 to < 1.0%), the three integrase inhibitors have been associated with suicidal ideation, especially in patients with a history of depression or psychiatric illnesses.

Current PIs DRV/r and ATV/r have good neuropsychiatric profiles^{1,2}.

Mitochondrial toxicity

This type of toxicity has been linked to thymidine analogs (d4T, AZT) and dideoxynucleotides (ddI and ddC) that are no longer in use today in the majority of developing countries, which is why the rate of incidence is now substantially lower. Lactic acidosis is the most serious form of toxicity within this group and is associated with a rate of mortality > 50%²⁸. Peripheral neuropathy is very similar to that caused by the HIV infection itself (predominantly sensory axonal polyneuropathy)²⁹.

Chronic or long-term toxicity

This type of toxicity results from the cumulative effect of sustained exposure to a drug whose adverse effects appear months or years after exposure first begins. Since it appears after many years, it is usually not reflected in clinical trials. Less is known about the adverse effects of long-term toxicity than about early toxicity, and they are more difficult to identify and manage as they can be masked by other factors such as the patients' natural aging and preexisting or acquired comorbidities, while simultaneously aggravating these comorbidities.

Metabolic toxicity

This type of toxicity has been traditionally associated with PIs, especially older ones (IDV, NFV, RTV, LPV/r) and with thymidine analogs (d4T, AZT). The most common disorders associated with it are dyslipidemia, diabetes mellitus, and insulin resistance, more prevalent in patients with body fat redistribution³⁰.

Dyslipidemia has traditionally been associated with PIs, especially older ones. It is characterized by elevations in total cholesterol and triglyceride levels. Both DRV/r and ATV/r were compared to LPV/r in the ARTEMIS³¹ and CASTLE³² studies, respectively, and demonstrated better lipid profiles (total cholesterol, triglycerides and non-HDL cholesterol).

Antiretroviral therapy-related insulin resistance and disorders in glucose metabolism have been reported in many studies of older PIs IDV and LPV/r^{33,34}, but no causal mechanisms have been identified and they have been attributed to multifactorial problems.

Lipodystrophy is characterized by either a loss of peripheral fat (lipoatrophy) or with perivisceral fat accumulation within the abdomen or breasts (women) and in the neck, fat accumulation in the breasts (women) and neck (lipohypertrophy), and sometimes with both at the same time. Thymidine NRTIs (d4T, ddI) are the most strongly associated with this toxicity³⁵. They are no longer in regular use in most developed countries, which has contributed to a decline in its incidence, way below 20%. Reports from the ACTG 5142³⁶ study described lipoatrophy (32%) in the EFV plus two NRTIs arm, but these data have not been reproduced in other studies with EFV. Use of PIs, particularly older ones, has also been related to abdominal fat accumulation.

Cardiovascular risk

Traditional risk factors are the ones that mainly determine the risk of developing cardiovascular disease in patients with HIV-1, the same as in the general population. However, in patients with uncontrolled HIV-1 infection and those who are on certain ART regimens may be at even greater risk, although these may not carry the same weight.

Some PIs have been clearly linked with increased risk for cardiovascular disease although that does not mean that this effect is exclusively due to potentially associated dyslipidemia. An analysis of the D:A:D cohort (The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs study) that was conducted in 2008 in over 30,000 patients found that certain PIs (IDV and LPV/r) were related to greater risk of acute myocardial infarction, in direct proportion to the duration of treatment³⁷. The same analysis found that recent use (in the previous six months) of ABC or ddI was associated with greater risk for acute myocardial infarction, especially in patients at higher risk for cardiovascular events³⁸. Nevertheless, the link between ABC and acute myocardial infarction is now a controversial issue, with some studies, such as the SMART study, the Swiss cohort, etc., supporting the association, whereas many other studies, such as the French cohort, ALLRT/ACTG or FDA have not found any such association nor have found any underlying causal biological mechanisms³⁹. All of these studies have numerous biases that cannot be adequately controlled and which may call into question

the causal association of NRTIs in the development of cardiovascular disease. Nonetheless, although there is no consensus in this regard, the 2016 DHHS Guidelines recommend ABC not be used in cases where the patient may be at risk for cardiovascular disease.

Renal toxicity

Of all ART regimens, those containing TDF are the most nephrotoxic and the real incidence, which has been recorded in many cohort studies, is somewhat greater than that found in clinical trials (1-2%), especially when there is longer-term exposure to the drug⁴⁰. In post-marketing safety studies, which included 455,392 person-years, renal adverse events were the most common (acute renal failure in 0.5% of cases and varying degrees of an increase in creatinine levels of 2.2%)⁴¹. In cohort studies of patients who received TDF for one year, around 2-3% presented with moderate or severe renal impairment (estimated glomerular filtration rate [eGFR] < 60 ml/min), especially when they presented with other risk factors⁴². Multiple concomitant factors may contribute to the development of renal toxicity, such as prior or concomitant renal impairment, diabetes mellitus, high blood pressure, use of other nephrotoxic drugs⁴³, old age, low body weight, and low CD4 levels.

The majority of patients with TDF-associated nephrotoxicity present with progressive deterioration of renal function (eGFR) and in some cases are found to have markers of proximal tubular dysfunction, principally glycosuria, proteinuria, proximal tubular acidosis, hypophosphatemia, and hypokalemia^{44,45}. TDF-associated nephrotoxicity usually reverses upon early termination of the drug, although the reversal may not be altogether complete and a long interval of time may be required before stability is achieved or it may even not be achievable in patients with a significant decline in eGFR that is maintained for a prolonged time, as was observed in the Collaborative cohort in which 38.6% of patients did not recover their eGFR⁴⁶.

Increased nephrotoxicity has been described when TDF is combined with PIs such as ATV and LPV, but has not been described in combination with DRV⁴⁷. Ritonavir is a potent inhibitor of the MRP-2 tubular receptor, so it reduces the tubular excretion of TDF, giving rise to significant intracellular concentrations and increased plasma levels, up to 30%, which induces greater toxicity.

A new TDF formulation, tenofovir alafenamide (TAF), has been shown to have a better renal profile by reducing concentrations of the drug in the plasma⁴⁸. Future

experience with TAF in real-life cohorts will give us better insight into the drug's long-term effects on the kidneys after prolonged use.

Some cohort studies, such as D:A:D, have reported that some boosted PIs, such as LPV/r and ATV/r, may be independent predictors of chronic kidney disease (eGFR < 70 ml/min)⁴⁹. Likewise, ATV can result in renal failure due to nephrolithiasis caused by stone-induced tubular damage, which was described in 7.3% of patients in the Chelsea and Westminster cohort⁵⁰.

Bone toxicity

The intrinsic association between osteopenia and osteoporosis and HIV-1 infection has been documented. The role of ART in this disease has not been clearly established, but the use of both boosted PIs⁵¹ as well as of TDF⁵² (more often implicated in both clinical trials and observational studies) has been associated with the development of osteopenia. The presence of chronic abnormal phosphaturia within a context of tubular dysfunction would explain in part the progressive loss of bone during treatment with TDF, a condition that would result in a disturbance in the balance between phosphatemia, phosphaturia, and bone as a mechanism of progressive bone mineral density decline⁵³.

In symptomatic forms, osteonecrosis affects 0.1-1.3% of HIV-infected patients and in asymptomatic forms it affects 4% of patients⁵⁴. In 85% of cases it involves the femoral head. Controlled epidemiological studies have not found a direct relation to ART, and in about a third of cases traditional risk factors, such as use of corticosteroids, alcohol abuse, or estrogen replacement therapy, may be involved.

Strategies for the clinical management of antiretroviral therapy-related toxicities

The attitude towards toxicity induced by any drug classes or compounds can be summarized in two types of action. On the one hand, preventive action prior to initiation of the drug, and on the other hand, therapeutic management after exposure to the drug.

Preventive action

This takes place before prescribing a drug and is based on an individual optimization of ART in every patient by adapting the therapy to the patient's personal characteristics (aging, comorbidities or drug interactions, neuropsychiatric history, etc.) and considering

all possible options. A fairly recent new tool, which is being gradually implemented in day-to-day practice, is pharmacokinetics and the capacity to determine the efficacy and/or toxicity of drugs (toxicokinetics). It aims to personalize the risk of potential toxicity before initiating ART and thereby avoid using a given drug that would be likely to cause some toxicity. At present, our knowledge of toxic factors of risk is limited. Screening for haplotype HLA-B*5701 to prevent hypersensitivity reactions to ABC⁹ is a widespread practice. Other examples are the polymorphisms in the gene that codes for CYP2B6, which affects plasma concentrations of EFV and NVP; the UGT1A1 gene that is responsible for IDV and ATV associated hyperbilirubinemia; and TNF α , mitochondrial polymerase, interleukin-1, and metallo-protease-1 that are associated with the body fat redistribution related to HIV infection and to ART.

Therefore, at present, thanks to the availability of a broad range of therapeutic tools, we are in a position to individualize treatment for each situation in order to develop optimal strategies for every patient.

Therapeutic action after drug exposure

This is considered after some toxicity attributable to a drug that is used appears and which is deemed to be not acceptable. Such interventions can range from discontinuation of the ARV drug causing said toxicity and its substitution with another, to the use of other co-adjuvant drugs to lessen or undo the adverse effects caused by the ARV. Withdrawal of the drug is usually required in cases of early toxicity and is essential when adverse reactions that are serious or life threatening occur. Conversely, the addition of co-adjuvant drugs in order to control the toxicity is the usual practice for toxicity that appears as a result of long-term exposure, although on occasion it is sometimes necessary to withdraw the drug. Hence the importance of monitoring patients treated with potentially toxic drugs very closely, and of considering switching to a different regimen in a timely manner.

Although, as a general rule, an ART regimen should comprise triple therapy with NRTIs as the backbone, in many cases today the practitioner is obliged to individualize treatment to achieve safer and optimal clinical outcomes. Along these lines, in recent years different therapeutic strategies based on NRTI-free dual therapy or monotherapy have been considered, whose basic objective has been to prevent or eliminate toxicities, particularly those that appear following long-term exposure to NRTIs (Table 2). Of these strategies,

Jesús Troya and José Bascuñana: Safety, Future Challenges for ART

Table 2. Nucleoside analog-free therapeutic strategies for pre-treated patients

Study	Regimen	(n)	Design	Prior history	Prior ART	Efficacy (ITT)
Protease inhibitors in combination with 3TC						
ATLAS Mondi, et al. 2015	ATV/r (300/100 mg) + 3TC (300 mg)	40	Prospective 144 weeks Simplification	< 50 cop/ml 12 weeks	ATZ/r + 2 NRTIs	77.5%
SALT Pérez Molina, et al. 2015	ATV/r (300/100 mg) + 3TC (300 mg) vs.	143	Randomized 1:1 48 weeks	< 50 cop/ml 24 weeks	ATZ/r + 2 NRTIs	84%
	ATV/r (300/100 mg) + 2 NRTIs	143				78%
OLE Arribas, et al. 2015	LPV/r + 3TC vs.	123	Randomized 1:1	< 50 cop/ml	LPV/r + 2 NRTIs	87.8%
	LPV/r + 2 NRTIs	127	48 weeks	24 weeks		86.6%
DUAL Rubio R, et al. 2015	DRV/r (800/100 mg) + 3TC (300 mg) vs.	128	Randomized 1:1	< 50 cop/ml	DRV/r + 2 NRTIs	–
	DRV/r (800/100 mg) + 2 NRTIs	128	48 weeks	24 weeks		
Protease inhibitors in combination with integrase inhibitors (raltegravir)						
SPARE Nishijima, et al. 2013	DRV/r + RGV vs. + LPV/r + FTC/TDF	28	Randomized	< 50 cop/ml	LPV/r + FTC/TDF	85.7%
		30	48 weeks	> 15 weeks		96.7%
BATAR Cohen, et al. 2012	ATV/r + RGV vs.	43	Randomized 1:1:1	< 48 cop/ml	ATZ/r + FTC/TDF	100%
	ATZ + RGV vs.		48 weeks	24 weeks		85.4%
	ATV/r + FTC/TDF					100%
Ruane 2010	ATZ + RGV	30	Prospective 48 weeks	< 50 cop/ml	PIs + NRTI	76.6%
Calza 2010	DRV/r + RGV	71	Prospective 48 weeks	< 50 cop/ml	PIs + NRTI	84%
KITE Ofotokun, et al. 2012	LPV/r (400 mg) + RGV	40	Randomized 2:1	< 50 cop/ml	DRV/r + 2 NRTIs	91.7%
	LPV/r + 2 NRTIs	20	48 weeks			88.2%
Protease inhibitors in combination with non-nucleoside analogs						
NEKA Negredo, et al. 2013	LPV/r + NVP vs.	16	Randomized	< 80 cop/ml	LPV/r + FTC/TDF	87.5%
	LPV/r + 2 NRTIs	15	48 weeks			100%
PROBE Maggiolo, et al. 2016	DRV/r + RPV vs.	30	Randomized 1:1	< 1000 cop/ml (75.7%)	PIs + NRTI	93.4%
	DRV/r + 2 NRTIs	30	48 weeks	< 50 cop/ml)		96.7%
BITER Portilla, et al. 2010	DRV/r + ETV (bid)	99	Retrospective 24 weeks	< 50 cop/ml	PIs, NNRTI, II + NRTI	89%
	DRV/r + ETV	68	Retrospective 24 months	< 50 cop/ml	PIs, NRTI + NRTI	88.8%
Integrase inhibitors (raltegravir) in combination with non-nucleoside analogs						
Reliquet. 2014	RGV + NVP	39	Retrospective	< 50 cop/ml 24 weeks	NVP regimen	82.1%
Monteiro 2014	RGV + ETV	99	Prospective 48 weeks	< 50 cop/ml	PIs + NRTI	84%
Calin 2013	RGV + ETV	35	Observational 48 weeks	< 50 cop/ml	PIs, NNRTI, NRTI	80%

3TC: lamivudine; ATV: atazanavir; DRV: darunavir; ETV: etravirine; FTC: emtricitabine; ITT: intent to treat; LPV: lopinavir; NNRTI: non-nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor; NVP: nevirapine; NRTI: nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor; PI: protease inhibitor; RGV: raltegravir; RPV: rilpivirine; TDF: tenofovir disoproxil fumarate.

No part of this publication may be reproduced or photocopying without the prior written permission of the publisher. © Permanyer Publications 2016

AIDS Reviews. 2016;18

the most extensively used at present by practitioners are dual therapies with PIs plus 3TC (DRV/r, ATV/r⁵⁵ or LPV/r⁵⁶ with 3TC), dual therapies with RGV and DRV/r⁵⁷ or RGV and ETV⁵⁸, and more recently, DRV/r plus RPV⁵⁹.

Conclusions

Antiretroviral drugs marketed during the last decade have achieved high levels of efficacy so that HIV infection today has managed to become a chronic condition. Nevertheless, despite great improvements in the safety profile of the therapies, both short- and long-term toxicity remain the leading cause for change of treatment, as reflected in real-life cohort studies and in clinical practice. That is what makes ARV safety one of the main objectives and the greatest challenge facing the practitioner.

The aging of the population and progressive increase in comorbidities will add complexity to the chronic management of our patients. Therefore, individualizing ART to each patient and simplification strategies will gain increasing importance. As medical practitioners we should maintain an expectant attitude and move forward with changes in anticipation of new and potentially adverse effects that may appear in the long term and that may have been underestimated in pre-marketing studies. Post-marketing studies and registers can be very useful, especially for estimating the incidence, prevalence, and clinical impact of toxicity in the long term, especially for those drugs with which we have shorter experience, as well as for obtaining information on the effect of these drugs in patients whose profiles are more complex and who are not reflected in clinical trials.

Declaration of interest

The authors declare no conflicts of interest regarding this manuscript.

References

- European Guidelines for treatment of HIV-infected adults in Europe. Guidelines version 8.0. European AIDS Clinical Society (EACS), October, 2015. Available at: http://www.eacsociety.org/files/2015_eacsguidelines_8.0-english_revised-20151104.pdf. [Accessed 04 July 2016].
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services USA, January 28, 2016. Available at: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf> [Accessed 04 July 2016].
- INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015;373:795-807.
- Calmy A, Hirschel B, Cooper DA, et al. A new era of antiretroviral drug toxicity. *Antivir Ther*. 2009;14:165-79.
- Gulick RM, Mellors JW, Havlik D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 1997;337:734-9.

- Flexner C. HIV drug development: the next 25 years. *Nat Rev Drug Discov*. 2007;6:959-66.
- McCroft A, Phillips AN, Soriano V, et al. EuroSIDA Study Group. Reasons for stopping antiretrovirals used in an initial highly active antiretroviral regimen: increased incidence of stopping due to toxicity or patient/physician choice in patients with hepatitis C coinfection. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2005;21:743-52.
- Vo TT, Ledergerber B, Keiser O, et al. Swiss HIV Cohort Study. Durability and outcome of initial antiretroviral treatments received during 2000-2005 by patients in the Swiss HIV Cohort Study. *J Infect Dis*. 2008;197:1685-94.
- Perez Elias MJ, Muriel A, Moreno A, Martínez Colubi M, Blanco JR, Rubio R. Spanish multicenter Cohorts (CoRIS-MD/CoRIS). Gender Differences in the pattern of use and durability of initial antiretroviral therapy (ART) in the Spanish AIDS Research Network Cohort, CoRIS-MD CoRIS, 1996-2008. *CROI 2012*. [Abstract 1043].
- De La Torre-Lima J, Aguilar A, Santos J, et al. Durability of the first antiretroviral. Treatment regimen and reasons for change in patients with HIV infection. *HIV Clin Trials*. 2014;15:27-35.
- Carrero-Gras A, Antela A, Muñoz-Rodríguez J, et al. Nuke-sparing regimens as a main simplification strategy and high level of toxicity resolution after antiretroviral switch: the SWITCHART Study. *J Int AIDS Soc*. 2014;17(Suppl 3):19819.
- Hawkins T. Understanding and managing the adverse effects of antiretroviral therapy. *Antivir Res*. 2010;85:201-9.
- Stolbach A, Paziana K, Heverling H, Pham P. A review of the toxicity of HIV medications II: Interactions with drugs and complementary and alternative medicine products. *J Med Toxicol*. 2015;11:326-41.
- Luther J, Glesby MJ. Dermatologic adverse effects of antiretroviral therapy: recognition and management. *Am J Clin Dermatol*. 2007;8:221-33.
- Antón P, Soriano V, Jiménez-Nácher I, et al. Incidence of rash and discontinuation of nevirapine using two different escalating initial doses. *AIDS*. 1999;13:524-5.
- Hewitt RG. Abacavir hypersensitivity reaction. *Clin Infect Dis*. 2002;34:1137-42.
- Hill A, Balkin A. Risk factors for gastrointestinal adverse events in HIV treated and untreated patients. *AIDS Rev*. 2009;11:30-8.
- Zolopa A, Sax PE, DeJesus E et al. A randomized double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63:96-100.
- Soriano V, Puoti M, García-Gascó P, et al. Antiretroviral drugs and liver injury. *AIDS*. 2008;22:1-13.
- Efavirenz®. Data Sheet. European Medicines Agency. Available at: http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2012/20120109113509/anx_113509_es.pdf [Accessed 12 July 2016].
- Dolutegravir® Data Sheet. European Medicines Agency. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002753/WC500160680.pdf
- Scourfield A, Zheng J, Chinthapalli S, et al. Discontinuation of Atripla as first-line therapy in HIV-1 infected individuals. *AIDS*. 2012;26:1399-401.
- Van Lunzen J, Antinori A, Cohen CJ, et al. Rilpivirine vs. efavirenz-based single-tablet regimens in treatment-naïve adults: week 96 efficacy and safety from a randomized phase 3b study. *AIDS*. 2016;30:251-9.
- Zolopa A, Sax PE, DeJesus E, et al. A randomized double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 Infection: Analysis of Week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63:96-100.
- Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2013;369:1807-18.
- Van der Berck G, Oryszczyn J, Blok W, et al. Unexpectedly high rate of intolerance for dolutegravir in real life setting. *CROI 2016*. [Abstract 948].
- Harris M, Larsen G, Montaner JS. Exacerbation of depression associated with starting raltegravir: a report of four cases. *AIDS*. 2008;22:1890-2.
- Falcó V, Rodríguez D, Ribera E, et al. Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of 12 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2002;34:838-46.
- Dalakas MC. Peripheral neuropathy and antiretroviral drugs. *Peripher Nerv Syst*. 2001;6:14-20.
- Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet*. 1998;351:1881-3.
- Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med*. 2013;14:49-59.
- Molina J-M, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination

- with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet*. 2008;372:646-55.
33. Yarasheski KE, Tebas P, Sigmund C, et al. Insulin resistance in HIV protease inhibitor-associated diabetes. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999;21:209-13.
 34. Lee GA, Seneviratne T, Noor MA et al. The metabolic effects of lopinavir/ritonavir in HIV-negative men. *AIDS*. 2004;8:641-9.
 35. Giralt M, Domingo P, Villarroya F. Lipodystrophy associated with highly active antiretroviral therapy for HIV infection: the adipocyte as a target of antiretroviral-induced mitochondrial toxicity. *Trends Pharmacol Sci*. 2005;26:88-93.
 36. Haubrich RH, Riddler SA, DiRienzo G, et al. Metabolic outcomes of ACTG5142: a prospective, randomized, Phase III trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. 14th CROI. 25-28 February 2007, Los Angeles, CA, USA. [Abstract 38].
 37. D:A:D Study Group. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*. 2008;371:1417-26.
 38. Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy/INSIGHT; DAD Study Groups. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS*. 2008;22:F17-24.
 39. Costagliola D, Lang S, Mary-Krause M, Boocara F. Abacavir and cardiovascular risk: reviewing the evidence. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2010;7:127-33.
 40. Montegudo-Chu MO, Chang MH, et al. Renal toxicity of long-term therapy with tenofovir in HIV-infected patients. *J Pharm Pract*. 2012;25:552-9.
 41. Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS* 2007;21:1273-81.
 42. Gallant JE, Parish MA, Keruly JC, Moore RD. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1194-8.
 43. Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, Morris A, Hoffman R, Braden G. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis*. 2006;42:283-90.
 44. Kelly MD, Gibson A, Bartlett H, et al. Tenofovir-associated proteinuria. *AIDS*. 2013;27:479-81.
 45. Casado JL. Renal and bone toxicity with the use of tenofovir: Understanding at the end. *AIDS Rev*. 2016;18:59-68.
 46. Jose S, Hamzah L, Campbell LJ, et al. Incomplete reversibility of estimated glomerular filtration rate decline following tenofovir disoproxil fumarate exposure. *J Infect Dis*. 2014;210:363-73.
 47. Gianotti N, Galli L, Poli A, et al. Estimated glomerular filtration rate trajectories in HIV-infected subjects treated with different ritonavir-boosted protease inhibitors and tenofovir disoproxil fumarate or abacavir. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3780.
 48. Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, et al. Switching to tenofovir alafenamide, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, in HIV-infected patients with renal impairment: 48-week results from a single-arm, multicenter, open-label phase 3 study. *Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;71:530-7.
 49. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *J Infect Dis*. 2013;207:1359-69.
 50. Rockwood N, Mandalia S, Bower M, et al. Ritonavir-boosted atazanavir exposure is associated with an increased rate of renal stones compared with efavirenz, ritonavir-boosted lopinavir and ritonavir-boosted darunavir. *AIDS*. 2011;25:1671-3.
 51. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS*. 2006;20:2165-74.
 52. Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis*. 2010;51:963-72.
 53. Casado JL, Santuste C, Vazquez M, et al. Bone mineral density decline according to renal tubular dysfunction and phosphaturia in tenofovir-exposed HIV-infected patients. *AIDS*. 2016;30:1423-31.
 54. Morse CG, Mican JM, Jones EC, et al. The incidence and natural history of osteonecrosis in HIV-infected adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44:739-48.
 55. Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, et al. Dual treatment with atazanavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:775-84.
 56. Arribas JR, Girard PM, Landman R, et al. Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:785-92.
 57. Calza L, Danese I, Magistrelli E, et al. Dual raltegravir-darunavir/ritonavir combination in virologically suppressed HIV-1-infected patients on antiretroviral therapy including a ritonavir-boosted protease inhibitor plus two nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors. *HIV Clin Trials*. 2016;17:38-47.
 58. Monteiro P, Perez I, Laguno M, et al. Dual therapy with etravirine plus raltegravir for virologically suppressed HIV-infected patients: a pilot study. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:742-8.
 59. Maggiolo F, Di Filippo E, Valenti D, et al. NRTI sparing therapy in virologically controlled HIV-1 infected subjects: results of a controlled, randomized trial (Probe). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;72:46-51.

Effectiveness and safety of fixed dose ABC/3TC plus Rilpivirine in a multicenter cohort of HIV-infected patients. SIMRIKI Study. GESIDA-8314

J. Troya¹, P. Ryan¹, E. Ribera², D. Podzamczar³, V. Hontañón⁴, J.A. Terrón⁵, V. Boix⁶, S. Moreno⁷, P. Barrufet⁸, M. Castaño⁹, A. Carrero¹⁰, J. Galindo¹¹, M. Raffo¹², H. Knobel¹³, H. Esteban¹⁴, GESIDA-8314

¹Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, Spain, ²Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona, Spain, ³Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, Spain, ⁴Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain, ⁵Hospital Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera, Spain, ⁶Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, Spain, ⁷Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain, ⁸Hospital de Mataró, Mataró, Spain, ⁹Hospital Carlos Haya, Málaga, Spain, ¹⁰Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain, ¹¹Hospital Clínico de Valencia, Valencia, Spain, ¹²Hospital Universitario Infanta Elena, Huelva, Spain, ¹³Hospital del Mar, Barcelona, Spain, ¹⁴Fundación SEIMC-GESIDA, Madrid, Spain



OBJECTIVES

Little information has been published to date about the combination ABC/3TC+RPV as a switching strategy, nevertheless its use is increasing in Spain. The aim of this study was to evaluate effectiveness and safety with real world data in virologically suppressed HIV-1 adult patients switching to ABC/3TC+RPV.

METHODS

Retrospective, multicenter cohort study with HIV-1 adult patients, who started ABC/3TC+RPV as a switching strategy at least 48 weeks before the start of the study and with previous HIV RNA of less than 50 copies per mL for at least 24 weeks. Effectiveness was analyzed by intention-to-treat (ITT) (non complete/missing=failure) and on-treatment (OT).

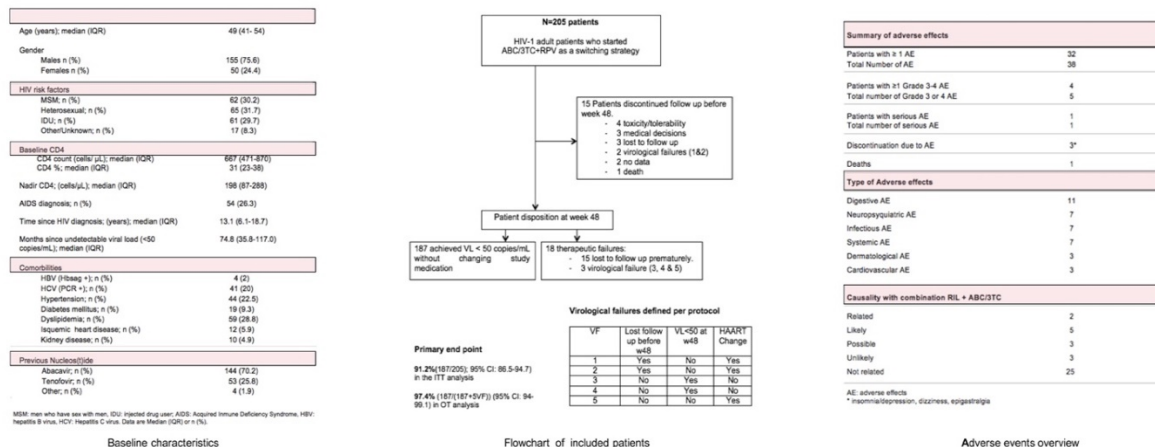
RESULTS

205 patients were included. 75.6% were male, median age 49 (41-54) years, 23.4% AIDS and 20% HCV PCR+. Median CD4+ lymphocyte count at baseline 667 (471.5, 870) cells per uL. Median follow-up with HIV RNA <50 copies per mL previous to switching 74.8 (35.8, 117) months. The reasons for switching to ABC/3TC+RPV were drug toxicity/tolerability (60.5%), regimen simplification (20%), other physician's criteria (11.2%), cost saving reasons (1.5%) and unknown reasons (6.8%).

The primary end point was achieved by 187 out of 205 patients (91.2%; [95% CI: 86.5-94.7]) by ITT analysis, and by 187 out of 192 patients (97.4% [95% CI: 94.99-1]) by OT analysis. Overall, 18 (8.8%) patients experienced therapeutic failure, including 15 patients who discontinued ABC/3TC+RPV during the 48 weeks study period. Reasons for discontinuation were toxicity/tolerability: 4 (2%), virological failure: 2 (1%), other medical decision: 3 (1.5%), loss of follow-up or patient decision: 3 (1.5%), death: 1 (0.5%) and no clinical data: 2 (1%). At week 48, 5 (2.4%) patients experienced protocol defined virological failure. Of these 5 patients, 2 continued with ABC/3TC+RPV after 2 consecutive low-level HIV RNA determinations (at weeks 6 and 24, respectively) despite of which both had HIV RNA <50 copies per mL at week 48. The other 3 patients had consistent HIV RNA > 50 copies per mL (2 patients between weeks 4-8, and one patient at week 48).

Median CD4+ lymphocyte count increase was 48 (-50, +189) cells per uL and percentage of CD4+ lymphocyte an increase of 1.2 % (-1.3, +4.1), $P < 0.001$.

Thirty-eight adverse effects (AE) were described in 32 patients (15.6%) with no clinical intervention in 33. Clinical resolution was achieved in 25 patients. Drug withdrawal was carried out in 3 (1.5%) patients (insomnia/depression, dizziness, epigastralgia). No direct correlation was found between AE and treatment in 25 patients.



The median estimated glomerular filtration rate (MDRD equation) at week 48 was 89.4 (74.6, 99.6) mL/min/1.73 m². This is a mild increase of 1.1 (-4.8, +10) mL/min/1.73 m², $P < 0.001$. Taking into account the previous backbone, fifty-five patients were taking TDF before the switch and had a median increase in glomerular filtration rate of 7 (-5.8, +13.1) mL/min/1.73 m² at the end of the follow-up, $P < 0.001$ and 150 patients in the group without TDF a non significant increase of 0.1 (-3, 6.6) mL/min/1.73 m², $P = 0.196$.

No changes in liver enzyme levels (AST, ALT, bilirubin) were observed at week 48, except for a slight decrease in gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), [29 (21-53) U/L] of -7 (-26, -2) U/L, $P < 0.001$ and alkaline phosphatase [75 (62, 90) U/L] of -12 (-29, -1) U/L, $P < 0.001$.

The lipid profile showed a small but significant decrease including total cholesterol of -9.1 [186 (158-209)] mg/dl, low-density lipoprotein cholesterol of -8.9 [113.8 (91-135)] mg/dl, high-density lipoprotein cholesterol of -7 [46 (39-58)] mg/dl and triglycerides of -15 [108 (75.5-163.5)] mg/dl, all of them $P < 0.001$.

CONCLUSIONS

In this cohort, ABC/3TC+RPV was found to have high effectiveness, safety and tolerability in treatment of patients with previous virologically stable HIV-1 Infection.

BIBLIOGRAPHY

- Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378:229-237.
- Nelson MR, Bion RA, Cohen CJ et al. Rilpivirine versus efavirenz in HIV-1-infected subjects receiving emtricitabine/tenofovirDF: pooled 96-week data from ECHO and THRIVE Studies. *HIV Clin Trials* 2013;14(3):81-91.
- Nachega JB, Mugavero MJ, Zeiler M, Vitoria M, Gallant JE. Treatment simplification in HIV-infected adults as a strategy to prevent toxicity, improve adherence, quality of life and decrease healthcare costs. *Patient Prefer Adherence* 2011;5:357-367.

Effectiveness and safety of fixed dose ABC/3TC plus Rilpivirine in a multicenter cohort of HIV-infected patients. SIMRIKI Study. GESIDA-8314

J. Troya¹, P. Ryan¹, E. Ribera², D. Podzamczek³, V. Hontañón⁴, J.A. Terrón⁵, V. Boix⁶, S. Moreno⁷, P. Barrufet⁸, M. Castaño⁹, A. Carrero¹⁰, J. Galindo¹¹, M. Raffo¹², H. Knobel¹³, H. Esteban¹⁴, GESIDA-8314

¹Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, Spain, ²Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona, Spain, ³Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, Spain, ⁴Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain, ⁵Hospital Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera, Spain, ⁶Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, Spain, ⁷Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain, ⁸Hospital de Mataró, Mataró, Spain, ⁹Hospital Carlos Haya, Málaga, Spain, ¹⁰Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain, ¹¹Hospital Clínico de Valencia, Valencia, Spain, ¹²Hospital Universitario Infanta Elena, Huelva, Spain, ¹³Hospital del Mar, Barcelona, Spain, ¹⁴Fundación SEIMC-GESIDA, Madrid, Spain



OBJECTIVES

Little information has been published to date about the combination ABC/3TC+RPV as a switching strategy, nevertheless its use is increasing in Spain. The aim of this study was to evaluate effectiveness and safety with real world data in virologically suppressed HIV-1 adult patients switching to ABC/3TC+RPV.

METHODS

Retrospective, multicenter cohort study with HIV-1 adult patients, who started ABC/3TC+RPV as a switching strategy at least 48 weeks before the start of the study and with previous HIV RNA of less than 50 copies per mL for at least 24 weeks. Effectiveness was analyzed by intention-to-treat (ITT) (non complete/missing=failure) and on-treatment (OT).

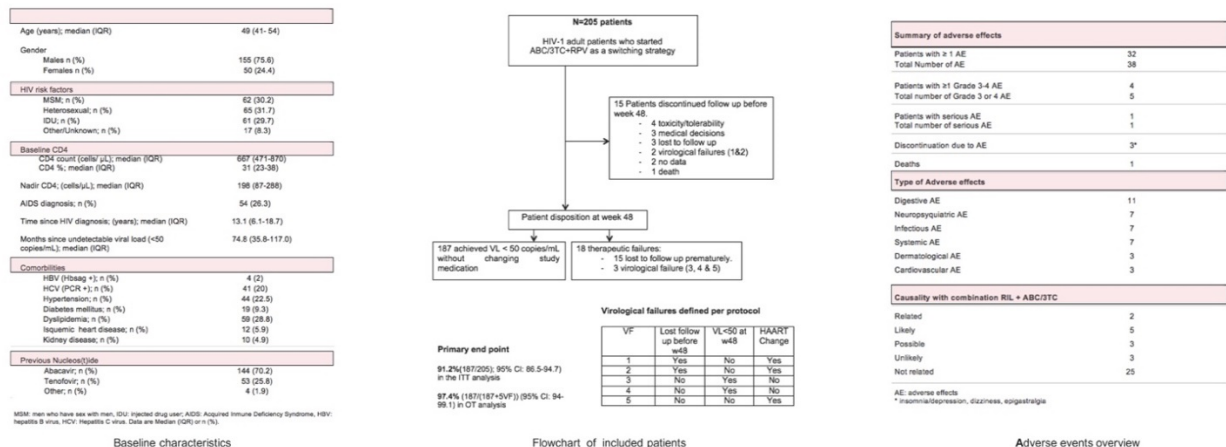
RESULTS

205 patients were included. 75.6% were male, median age 49 (41-54) years, 23.4% AIDS and 20% HCV PCR+. Median CD4+ lymphocyte count at baseline 667 (471.5, 870) cells per uL. Median follow-up with HIV RNA <50 copies per mL previous to switching 74.8 (35.8, 117) months. The reasons for switching to ABC/3TC+RPV were drug toxicity/tolerability (60.5%), regimen simplification (20%), other physician's criteria (11.2%), cost saving reasons (1.5%) and unknown reasons (6.8%).

The primary end point was achieved by 187 out of 205 patients (91.2%; [95% CI: 86.5-94.7]) by ITT analysis, and by 187 out of 192 patients (97.4% [95% CI: 94-99.1]) by OT analysis. Overall, 18 (8.8%) patients experienced therapeutic failure, including 15 patients who discontinued ABC/3TC+RPV during the 48 weeks study period. Reasons for discontinuation were toxicity/tolerability: 4 (2%), virological failure: 2 (1%), other medical decision: 3 (1.5%), loss of follow-up or patient decision: 3 (1.5%), death: 1 (0.5%) and no clinical data: 2 (1%). At week 48, 5 (2.4%) patients experienced protocol defined virological failure. Of these 5 patients, 2 continued with ABC/3TC+RPV after 2 consecutive low-level HIV RNA determinations (at weeks 6 and 24, respectively) despite of which both had HIV RNA <50 copies per mL at week 48. The other 3 patients had consistent HIV RNA > 50 copies per mL (2 patients between weeks 4-8, and one patient at week 48).

Median CD4+ lymphocyte count increase was 48 (-50, +189) cells per uL and percentage of CD4+ lymphocyte an increase of 1.2 % (-1.3, +4.1), $P < 0.001$.

Thirty-eight adverse effects (AE) were described in 32 patients (15.6%) with no clinical intervention in 33. Clinical resolution was achieved in 25 patients. Drug withdrawal was carried out in 3 (1.5%) patients (insomnia/depression, dizziness, epigastralgia). No direct correlation was found between AE and treatment in 25 patients.



The median estimated glomerular filtration rate (MDRD equation) at week 48 was 89.4 (74.6, 99.6) mL/min/1.73 m². This is a mild increase of 1.1 (-4.8, +10) mL/min/1.73 m², $P < 0.001$. Taking into account the previous backbone, fifty-five patients were taking TDF before the switch and had a median increase in glomerular filtration rate of 7 (-5.8, +13.1) mL/min/1.73 m² at the end of the follow-up, $P < 0.001$ and 150 patients in the group without TDF a non significant increase of 0.1 (-3, 6.6) mL/min/1.73 m², $P = 0.196$.

No changes in liver enzyme levels (AST, ALT, bilirubin) were observed at week 48, except for a slight decrease in gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), [29 (21- 53) UI/L] of -7 (-26, -2) UI/L, $P < 0.001$ and alkaline phosphatase [75 (62, 90) UI/L] of -12 (-29, -1) UI/L, $P < 0.001$.

The lipid profile showed a small but significant decrease including total cholesterol of -9.1 [186 (158-209)] mg/dl, low-density lipoprotein cholesterol of -8.9 [113.8 (91-135)] mg/dl, high-density lipoprotein cholesterol of -7 [46 (39-58)] mg/dl and triglycerides of -15 [108 (75.5-163.5)] mg/dl, all of them $P < 0.001$.

CONCLUSIONS

In this cohort, ABC/3TC+RPV was found to have high effectiveness, safety and tolerability in treatment of patients with previous virologically stable HIV-1 Infection.

BIBLIOGRAPHY

- Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378:229-237.
- Nelson MR, Bion RA, Cohen CJ et al. Rilpivirine versus efavirenz in HIV-1-infected subjects receiving emtricitabine/tenofovirDF: pooled 96-week data from ECHO and THRIVE Studies. *HIV Clin Trials* 2013;14(3):81-91.
- Nachega JB, Mugavero MJ, Zeier M, Vitoria M, Gallant JE. Treatment simplification in HIV-infected adults as a strategy to prevent toxicity, improve adherence, quality of life and decrease healthcare costs. *Patient Prefer Adherence* 2011;5:357-367.

Analysis of the effectiveness and safety of Raltegravir plus abacavir/lamivudine as a switching strategy for HIV-1 suppressed patients. KIRAL Study (GESIDA-8715)

J. Troya¹, R. Montejano², P. Ryan¹, C. Gómez³, M. Matesanz⁴, F.J. Vera⁵, M.A. Sepúlveda⁶, I. Santos⁷, G. Samperiz⁸, P. Bachiller⁹, V. Boix¹⁰, A. Cabello¹¹, P. Barrufet¹², M. Cervero¹³, J. Sanz¹⁴, P. Rodríguez⁷, H. Esteban¹⁵, M. Yllescas¹⁵, J. Solís¹, E. Valencia², GESIDA 8715

¹Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, Spain, ²Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain, ³Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain, ⁴Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain, ⁵Hospital General Universitario Santa Lucía, Murcia, Spain, ⁶Hospital Virgen de la Salud, Toledo, Spain, ⁷Hospital Universitario La Princesa, Madrid, Spain, ⁸Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain, ⁹Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, Spain, ¹⁰Hospital General Universitario Alicante, Alicante, Spain, ¹¹Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain, ¹²Hospital Mataró, Mataró, Spain, ¹³Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Spain, ¹⁴Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Spain, ¹⁵Fundación SEIMC-GESIDA, Madrid, Spain



OBJECTIVES

Long-term use of combination antiretroviral therapy (cART) often results in toxicity/tolerability problems, being this aspect, one of the main reasons for switching treatment. Consequently, there is a need for regimens with low toxicity and high safety and tolerability profiles. Despite the good profile of raltegravir (RAL), clinical data on its combination with abacavir/lamivudine (ABC/3TC) is scarce. We evaluated this regimen as a switching strategy, based on clinical practice data.

METHODS

Multicenter, non-controlled, retrospective study including all virologically-suppressed (at least 24 weeks) HIV-1-infected patients who had switched to RAL+ABC/3TC. We evaluated the effectiveness defined as the target/achievement of HIV-1-RNA < 50 copies/mL at 48 weeks with this regimen, including and excluding non-virological reasons. We also recorded adverse effects (AEs), changes in renal, hepatic or lipid profiles as indicators of safety/tolerability and CD4-count during treatment.

RESULTS

The study population comprised 467 patients. The median age was 49 years (IQR, 9; 44-53 years). Males accounted for 75.4%. AIDS was diagnosed in 48.8% and active hepatitis C co-infection in 33.4%. Median lymphocyte CD4+ count at baseline was 580 cells/μL (IQR, 409.5; 372-781).

- The main reasons for switching to RAL+ABC/3TC were toxicity/tolerability problems (197/467; 42.2%) and physician's criteria (133/467; 28.5%).
- The primary outcome, including all registered failures, was achieved in 371/467 patients (79.4%, [95% CI, 71.8-87.0]); in 371/380 patients (97.6% [95% CI, 96.4-99.0]) when excluding non virological reasons. There were 96 failures, mainly due to treatment simplification (31 patients, 32.3%), toxicity/poor tolerability (27 patients, 28.1%), physician's decision (17 patients, 17.7%) and virological failure (9 patients, 9.4%). The 9 patients who experienced protocol-defined virological failure comprised 1.7% of the total population. Four of this patients were using RAL once daily and 2 of them presented previous resistance mutations which compromised the switching regimen.
- A total of 73 AEs were detected in 64 (13.7%) patients. The events resolved in 43/64 (67.2%) patients. In 40/73 (54.8%) events, clinicians did not find any relationship between the AEs and RAL+ABC/3TC or such a relationship was unlikely. Only in 6/73 (8.2%) events the association with treatment was clear and likely related in 27/73 (37.0%). Grade 3 AEs (8 events in 8 patients) were not related to medication, and Grade 2 AEs (14 events in 12 patients) could have been associated with treatment in only 3 patients. Thus, most treatment-associated AEs were Grade 1 (30/33, 90.9%).

Parameter	n	%
Demographics		
Age (years, median (IQR))	49 (44-53)	
Gender, n (%)		
Male	352 (75.4)	
HIV risk factors, n (%)		
CD4	226 (48.4)	
Heterosexual relations	94 (20.1)	
MSM	95 (20.3)	
Blooded relations	7 (1.5)	
Other (intravenous)	51 (10.9)	
CD4 and HIV viral load		
Baseline CD4+ median (IQR)	580 (409.5-781)	
CD4+ count (cells/mm ³)		
CD4+ < 350	20 (4.3)	
Nadir CD4+ median (IQR)	169 (209-457)	
ADH diagnosis, n (%)	229 (49.0)	
Time since HIV diagnosis (years, median (IQR))	17 (12-22)	
Months since undetectable viral load (<50 copies/mL), median (IQR)	65 (27.2-123.9)	
Co-infections, n (%)		
HCV (anti-HCV +)	14 (3.0)	
HCV (PCR +)	15 (3.2)	
Reasons for switching, n (%)		
Drug toxicity/tolerability	197 (42.2)	
Physician's criteria	133 (28.5)	
Unknown reasons	123 (26.3)	
Regimen simplification	36 (7.7)	
Cost reduction	4 (0.9)	
Previous cART, n (%)		
Single-agent regimen	3 (0.6)	
Didanosine/3TC	4 (0.9)	
3TC/FTC/DTG	20 (4.3)	
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor		
RPV 25 mg	12 (2.6)	
RPV 400 mg	128 (27.4)	
NVP 500 (400) mg	18 (3.8)	
ETV 250 (400) mg	20 (4.3)	
Protease inhibitor		
LPV 200 (800) mg	38 (8.1)	
LPV 250 (1000) mg	39 (8.3)	
ATV 300 (600) mg	40 (8.6)	
ATV 300 mg	25 (5.3)	
DRV 400 (800) mg or 800 mg	47 (10.1)	
DRV 600 (1200) mg	19 (4.0)	
Integrase inhibitor		
RAL 400 (800) mg	119 (25.3)	
Nucleoside reverse transcriptase inhibitor		
ABC/3TC	221 (47.3)	
FTC/3TC	128 (27.4)	
ABC/FTC/3TC	22 (4.7)	
3TC	36 (7.7)	
ABC	11 (2.3)	
FTC	7 (1.5)	
DTG	8 (1.7)	
DTG	29 (6.2)	
Other inhibitors		
ATV	5 (1.1)	
Monotherapy, n (%)		
LPV 200 (800) mg	19 (4.1)	
DRV 400 (800) mg or 800 mg	11 (2.3)	
Dual therapy, n (%)		
LPV 200 (800) mg +3TC 3 +RAL 15	4 (0.8)	
DRV 400 (800) mg or 800 mg +3TC 3 +RAL 15	10 (2.1)	
ATV 300 mg	1 (0.2)	
RAL 400 mg +3TC 3 +LPV 1 +FTC 1 +NVP 1	6 (1.3)	

Baseline characteristics

Study Flowchart

Adverse events overview

- Variables related to lipid, hepatic, and renal profiles and lymphocyte CD4+ count were determined at baseline, 12, 24, 36, and 48 weeks. GLM analyses indicated that none of the profile variables changed significantly during the study period ($P > 0.131$).
- The availability of a generic co-formulation of ABC/3TC with a more competitive price makes this regimen a cheaper switching strategy than other common antiretroviral regimens including boosted protease inhibitors and other integrase inhibitors.

CONCLUSIONS

The results of the KIRAL study support the use of RAL+ABC/3TC as an effective, safe, well-tolerated and inexpensive switching strategy in virologically stable HIV-1 patients.

REFERENCES

- Nacheva JB, Mugavero MJ, Zeier M, Vitoria M, Gallant JE. Treatment simplification in HIV-infected adults as a strategy to prevent toxicity, improve adherence, quality of life and decrease healthcare costs. *Patient Prefer Adherence* 2011;5:357-367.
- Raffi F, Jaeger H, Quirós-Roldán E, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(11):927-35.
- Martínez E, d'Albuquerque PM, Pérez I, et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine suppressed patients switching from ritonavir-boosted protease inhibitors to raltegravir. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013;29(2):235-41.

Análisis de la efectividad y seguridad de Raltegravir y abacavir/lamivudina como estrategia de cambio para pacientes con supresión del VIH-1. Estudio KIRAL (GESIDA-8715)

J. Troya¹, R. Montejano², P. Ryan¹, C. Gómez³, M. Matarranz⁴, F.J. Vera⁵, M.A. Sepúlveda⁶, I. Santos⁷, G. Samperiz⁸, P. Bachiller⁹, V. Boix¹⁰, A. Cabello¹¹, P. Barrufet¹², M. Cervero¹³, J. Sanz¹⁴, P. Rodríguez⁷, H. Esteban¹⁵, M. Yllescas¹⁵, J. Solís¹, E. Valencia², GESIDA 8715

¹Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, Spain, ²Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain, ³Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain, ⁴Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain, ⁵Hospital General Universitario Santa Lucía, Murcia, Spain, ⁶Hospital Virgen de la Salud, Toledo, Spain, ⁷Hospital Universitario La Princesa, Madrid, Spain, ⁸Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain, ⁹Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, Spain, ¹⁰Hospital General Universitario Alicante, Alicante, Spain, ¹¹Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain, ¹²Hospital Mataró, Mataró, Spain, ¹³Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Spain, ¹⁴Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Spain, ¹⁵Fundación SEIMC-GESIDA, Madrid, Spain



OBJETIVOS

El uso a largo plazo de la terapia antirretroviral combinada (cART) a menudo presenta problemas de toxicidad/tolerabilidad, siendo este aspecto uno de los principales motivos del cambio de tratamiento. A pesar del buen perfil de raltegravir (RAL), los datos clínicos sobre su combinación con abacavir/lamivudina (ABC/3TC) son escasos. Evaluamos RAL+ABC/3TC como estrategia de cambio de tratamiento, basado en datos de práctica clínica habitual.

MÉTODOS

Estudio multicéntrico, no controlado, retrospectivo con pacientes infectados por VIH-1 con al menos 24 semanas de supresión virológica, que cambiaron el tratamiento a RAL + ABC/3TC. Se evaluó la eficacia (proporción de pacientes con ARN de VIH-1 <50 copias/ml a las 48 semanas) por análisis ITT y por protocolo, efectos adversos (EAs) y cambios analíticos en los perfiles renal, hepático o lipídico como indicadores de seguridad/tolerabilidad y cambios en el recuento de linfocitos CD4+.

RESULTADOS

La población del estudio incluyó 467 pacientes. La mediana de edad fue de 49 años (IQR, 9). Los hombres representaron el 75.4%. Se diagnosticó SIDA en 48.8% y co-infección activa por hepatitis C en 33.4%. La mediana de recuento de linfocitos CD4+ al inicio del estudio fue de 580 células/ μ L (IQR, 409.5).

- Las principales razones para cambiar a RAL + ABC/3TC fueron los problemas de toxicidad/tolerabilidad (197; 42.2%) y los criterios del facultativo (133; 28.5%).
- El objetivo primario, se logró en 371/467 pacientes (79.4%, [95% CI, 71.8-87.0]) por análisis ITT, y en 371/380 pacientes (97.6% [95% CI, 96.4-99.0]) en análisis por protocolo. Hubo 96 fracasos, principalmente debidos a simplificación del tratamiento (31, 6.6%), toxicidad/tolerabilidad (27, 5.8%), decisión del médico (17, 3.6%) y fracaso virológico (9, 1.9%). De los 9 fracasos virológicos 4 estaban usando RAL una vez al día (QD) y 2 de ellos presentaban mutaciones de resistencia previas al cambio a RAL+ABC/3TC que comprometían los análogos de la pauta.
- Se detectaron un total de 73 EAs en 64 (13.7%) pacientes. Los eventos se resolvieron en 67.2% pacientes. En 40/73 eventos (54.8%), no se encontró ninguna relación entre los EAs y el tratamiento o tal relación fue poco probable. Solo en 6/73 eventos (8.2%) la asociación con el tratamiento fue clara y probable en 27/73 (37.0%). Los EAs de Grado 3 (8 eventos en 8 pacientes) no estuvieron relacionados con la medicación. La mayoría de los EAs asociados al tratamiento fueron de Grado 1 (30/33, 90.9%).

PARAMETROS	n=467
Demográficos	
Edad (años), mediana (IQ)	49 (45-53)
Sexo, n (%)	352 (75.4)
Virgen	
UOI	228 (48.4)
Relaciones heterosexuales	60 (12.6)
HSR	90 (19.3)
Relaciones bisexuales	7 (1.5)
Otros/Desconocidos	51 (10.8)
CD4 y carga viral VIH	
CD4 linfocitos, mediana (IQ)	580 (373-781)
CD4 absolutos (x10 ⁶ /L)	28 (13)
Nadir CD4, mediana (IQ)	28 (13)
Diagnóstico SIDA, n (%)	228 (48.8)
Tiempo desde diagnóstico de VIH (años), mediana (IQ)	17 (15-22)
Menos de 6 meses desde diagnóstico de VIH (años), mediana (IQ)	62 (2-9.9)
Coadyuvantes, n (%)	
VRB (R5949)	14 (3.0)
VRB (R5949)	15 (3.2)
Razones para el cambio, n (%)	
Toxicidad/tolerabilidad	197 (42.2)
Criterio del clínico	133 (28.5)
Razones no toxicidad	133 (28.5)
Simplificación	31 (6.6)
Decisión de médico	17 (3.6)
cART previa, RT o RT² o RT³ o RT⁴ o RT⁵ o RT⁶ o RT⁷ o RT⁸ o RT⁹ o RT¹⁰ o RT¹¹ o RT¹² o RT¹³ o RT¹⁴ o RT¹⁵ o RT¹⁶ o RT¹⁷ o RT¹⁸ o RT¹⁹ o RT²⁰ o RT²¹ o RT²² o RT²³ o RT²⁴ o RT²⁵ o RT²⁶ o RT²⁷ o RT²⁸ o RT²⁹ o RT³⁰ o RT³¹ o RT³² o RT³³ o RT³⁴ o RT³⁵ o RT³⁶ o RT³⁷ o RT³⁸ o RT³⁹ o RT⁴⁰ o RT⁴¹ o RT⁴² o RT⁴³ o RT⁴⁴ o RT⁴⁵ o RT⁴⁶ o RT⁴⁷ o RT⁴⁸ o RT⁴⁹ o RT⁵⁰ o RT⁵¹ o RT⁵² o RT⁵³ o RT⁵⁴ o RT⁵⁵ o RT⁵⁶ o RT⁵⁷ o RT⁵⁸ o RT⁵⁹ o RT⁶⁰ o RT⁶¹ o RT⁶² o RT⁶³ o RT⁶⁴ o RT⁶⁵ o RT⁶⁶ o RT⁶⁷ o RT⁶⁸ o RT⁶⁹ o RT⁷⁰ o RT⁷¹ o RT⁷² o RT⁷³ o RT⁷⁴ o RT⁷⁵ o RT⁷⁶ o RT⁷⁷ o RT⁷⁸ o RT⁷⁹ o RT⁸⁰ o RT⁸¹ o RT⁸² o RT⁸³ o RT⁸⁴ o RT⁸⁵ o RT⁸⁶ o RT⁸⁷ o RT⁸⁸ o RT⁸⁹ o RT⁹⁰ o RT⁹¹ o RT⁹² o RT⁹³ o RT⁹⁴ o RT⁹⁵ o RT⁹⁶ o RT⁹⁷ o RT⁹⁸ o RT⁹⁹ o RT¹⁰⁰ o RT¹⁰¹ o RT¹⁰² o RT¹⁰³ o RT¹⁰⁴ o RT¹⁰⁵ o RT¹⁰⁶ o RT¹⁰⁷ o RT¹⁰⁸ o RT¹⁰⁹ o RT¹¹⁰ o RT¹¹¹ o RT¹¹² o RT¹¹³ o RT¹¹⁴ o RT¹¹⁵ o RT¹¹⁶ o RT¹¹⁷ o RT¹¹⁸ o RT¹¹⁹ o RT¹²⁰ o RT¹²¹ o RT¹²² o RT¹²³ o RT¹²⁴ o RT¹²⁵ o RT¹²⁶ o RT¹²⁷ o RT¹²⁸ o RT¹²⁹ o RT¹³⁰ o RT¹³¹ o RT¹³² o RT¹³³ o RT¹³⁴ o RT¹³⁵ o RT¹³⁶ o RT¹³⁷ o RT¹³⁸ o RT¹³⁹ o RT¹⁴⁰ o RT¹⁴¹ o RT¹⁴² o RT¹⁴³ o RT¹⁴⁴ o RT¹⁴⁵ o RT¹⁴⁶ o RT¹⁴⁷ o RT¹⁴⁸ o RT¹⁴⁹ o RT¹⁵⁰ o RT¹⁵¹ o RT¹⁵² o RT¹⁵³ o RT¹⁵⁴ o RT¹⁵⁵ o RT¹⁵⁶ o RT¹⁵⁷ o RT¹⁵⁸ o RT¹⁵⁹ o RT¹⁶⁰ o RT¹⁶¹ o RT¹⁶² o RT¹⁶³ o RT¹⁶⁴ o RT¹⁶⁵ o RT¹⁶⁶ o RT¹⁶⁷ o RT¹⁶⁸ o RT¹⁶⁹ o RT¹⁷⁰ o RT¹⁷¹ o RT¹⁷² o RT¹⁷³ o RT¹⁷⁴ o RT¹⁷⁵ o RT¹⁷⁶ o RT¹⁷⁷ o RT¹⁷⁸ o RT¹⁷⁹ o RT¹⁸⁰ o RT¹⁸¹ o RT¹⁸² o RT¹⁸³ o RT¹⁸⁴ o RT¹⁸⁵ o RT¹⁸⁶ o RT¹⁸⁷ o RT¹⁸⁸ o RT¹⁸⁹ o RT¹⁹⁰ o RT¹⁹¹ o RT¹⁹² o RT¹⁹³ o RT¹⁹⁴ o RT¹⁹⁵ o RT¹⁹⁶ o RT¹⁹⁷ o RT¹⁹⁸ o RT¹⁹⁹ o RT²⁰⁰ o RT²⁰¹ o RT²⁰² o RT²⁰³ o RT²⁰⁴ o RT²⁰⁵ o RT²⁰⁶ o RT²⁰⁷ o RT²⁰⁸ o RT²⁰⁹ o RT²¹⁰ o RT²¹¹ o RT²¹² o RT²¹³ o RT²¹⁴ o RT²¹⁵ o RT²¹⁶ o RT²¹⁷ o RT²¹⁸ o RT²¹⁹ o RT²²⁰ o RT²²¹ o RT²²² o RT²²³ o RT²²⁴ o RT²²⁵ o RT²²⁶ o RT²²⁷ o RT²²⁸ o RT²²⁹ o RT²³⁰ o RT²³¹ o RT²³² o RT²³³ o RT²³⁴ o RT²³⁵ o RT²³⁶ o RT²³⁷ o RT²³⁸ o RT²³⁹ o RT²⁴⁰ o RT²⁴¹ o RT²⁴² o RT²⁴³ o RT²⁴⁴ o RT²⁴⁵ o RT²⁴⁶ o RT²⁴⁷ o RT²⁴⁸ o RT²⁴⁹ o RT²⁵⁰ o RT²⁵¹ o RT²⁵² o RT²⁵³ o RT²⁵⁴ o RT²⁵⁵ o RT²⁵⁶ o RT²⁵⁷ o RT²⁵⁸ o RT²⁵⁹ o RT²⁶⁰ o RT²⁶¹ o RT²⁶² o RT²⁶³ o RT²⁶⁴ o RT²⁶⁵ o RT²⁶⁶ o RT²⁶⁷ o RT²⁶⁸ o RT²⁶⁹ o RT²⁷⁰ o RT²⁷¹ o RT²⁷² o RT²⁷³ o RT²⁷⁴ o RT²⁷⁵ o RT²⁷⁶ o RT²⁷⁷ o RT²⁷⁸ o RT²⁷⁹ o RT²⁸⁰ o RT²⁸¹ o RT²⁸² o RT²⁸³ o RT²⁸⁴ o RT²⁸⁵ o RT²⁸⁶ o RT²⁸⁷ o RT²⁸⁸ o RT²⁸⁹ o RT²⁹⁰ o RT²⁹¹ o RT²⁹² o RT²⁹³ o RT²⁹⁴ o RT²⁹⁵ o RT²⁹⁶ o RT²⁹⁷ o RT²⁹⁸ o RT²⁹⁹ o RT³⁰⁰ o RT³⁰¹ o RT³⁰² o RT³⁰³ o RT³⁰⁴ o RT³⁰⁵ o RT³⁰⁶ o RT³⁰⁷ o RT³⁰⁸ o RT³⁰⁹ o RT³¹⁰ o RT³¹¹ o RT³¹² o RT³¹³ o RT³¹⁴ o RT³¹⁵ o RT³¹⁶ o RT³¹⁷ o RT³¹⁸ o RT³¹⁹ o RT³²⁰ o RT³²¹ o RT³²² o RT³²³ o RT³²⁴ o RT³²⁵ o RT³²⁶ o RT³²⁷ o RT³²⁸ o RT³²⁹ o RT³³⁰ o RT³³¹ o RT³³² o RT³³³ o RT³³⁴ o RT³³⁵ o RT³³⁶ o RT³³⁷ o RT³³⁸ o RT³³⁹ o RT³⁴⁰ o RT³⁴¹ o RT³⁴² o RT³⁴³ o RT³⁴⁴ o RT³⁴⁵ o RT³⁴⁶ o RT³⁴⁷ o RT³⁴⁸ o RT³⁴⁹ o RT³⁵⁰ o RT³⁵¹ o RT³⁵² o RT³⁵³ o RT³⁵⁴ o RT³⁵⁵ o RT³⁵⁶ o RT³⁵⁷ o RT³⁵⁸ o RT³⁵⁹ o RT³⁶⁰ o RT³⁶¹ o RT³⁶² o RT³⁶³ o RT³⁶⁴ o RT³⁶⁵ o RT³⁶⁶ o RT³⁶⁷ o RT³⁶⁸ o RT³⁶⁹ o RT³⁷⁰ o RT³⁷¹ o RT³⁷² o RT³⁷³ o RT³⁷⁴ o RT³⁷⁵ o RT³⁷⁶ o RT³⁷⁷ o RT³⁷⁸ o RT³⁷⁹ o RT³⁸⁰ o RT³⁸¹ o RT³⁸² o RT³⁸³ o RT³⁸⁴ o RT³⁸⁵ o RT³⁸⁶ o RT³⁸⁷ o RT³⁸⁸ o RT³⁸⁹ o RT³⁹⁰ o RT³⁹¹ o RT³⁹² o RT³⁹³ o RT³⁹⁴ o RT³⁹⁵ o RT³⁹⁶ o RT³⁹⁷ o RT³⁹⁸ o RT³⁹⁹ o RT⁴⁰⁰ o RT⁴⁰¹ o RT⁴⁰² o RT⁴⁰³ o RT⁴⁰⁴ o RT⁴⁰⁵ o RT⁴⁰⁶ o RT⁴⁰⁷ o RT⁴⁰⁸ o RT⁴⁰⁹ o RT⁴¹⁰ o RT⁴¹¹ o RT⁴¹² o RT⁴¹³ o RT⁴¹⁴ o RT⁴¹⁵ o RT⁴¹⁶ o RT⁴¹⁷ o RT⁴¹⁸ o RT⁴¹⁹ o RT⁴²⁰ o RT⁴²¹ o RT⁴²² o RT⁴²³ o RT⁴²⁴ o RT⁴²⁵ o RT⁴²⁶ o RT⁴²⁷ o RT⁴²⁸ o RT⁴²⁹ o RT⁴³⁰ o RT⁴³¹ o RT⁴³² o RT⁴³³ o RT⁴³⁴ o RT⁴³⁵ o RT⁴³⁶ o RT⁴³⁷ o RT⁴³⁸ o RT⁴³⁹ o RT⁴⁴⁰ o RT⁴⁴¹ o RT⁴⁴² o RT⁴⁴³ o RT⁴⁴⁴ o RT⁴⁴⁵ o RT⁴⁴⁶ o RT⁴⁴⁷ o RT⁴⁴⁸ o RT⁴⁴⁹ o RT⁴⁵⁰ o RT⁴⁵¹ o RT⁴⁵² o RT⁴⁵³ o RT⁴⁵⁴ o RT⁴⁵⁵ o RT⁴⁵⁶ o RT⁴⁵⁷ o RT⁴⁵⁸ o RT⁴⁵⁹ o RT⁴⁶⁰ o RT⁴⁶¹ o RT⁴⁶² o RT⁴⁶³ o RT⁴⁶⁴ o RT⁴⁶⁵ o RT⁴⁶⁶ o RT⁴⁶⁷ o RT⁴⁶⁸ o RT⁴⁶⁹ o RT⁴⁷⁰ o RT⁴⁷¹ o RT⁴⁷² o RT⁴⁷³ o RT⁴⁷⁴ o RT⁴⁷⁵ o RT⁴⁷⁶ o RT⁴⁷⁷ o RT⁴⁷⁸ o RT⁴⁷⁹ o RT⁴⁸⁰ o RT⁴⁸¹ o RT⁴⁸² o RT⁴⁸³ o RT⁴⁸⁴ o RT⁴⁸⁵ o RT⁴⁸⁶ o RT⁴⁸⁷ o RT⁴⁸⁸ o RT⁴⁸⁹ o RT⁴⁹⁰ o RT⁴⁹¹ o RT⁴⁹² o RT⁴⁹³ o RT⁴⁹⁴ o RT⁴⁹⁵ o RT⁴⁹⁶ o RT⁴⁹⁷ o RT⁴⁹⁸ o RT⁴⁹⁹ o RT⁵⁰⁰ o RT⁵⁰¹ o RT⁵⁰² o RT⁵⁰³ o RT⁵⁰⁴ o RT⁵⁰⁵ o RT⁵⁰⁶ o RT⁵⁰⁷ o RT⁵⁰⁸ o RT⁵⁰⁹ o RT⁵¹⁰ o RT⁵¹¹ o RT⁵¹² o RT⁵¹³ o RT⁵¹⁴ o RT⁵¹⁵ o RT⁵¹⁶ o RT⁵¹⁷ o RT⁵¹⁸ o RT⁵¹⁹ o RT⁵²⁰ o RT⁵²¹ o RT⁵²² o RT⁵²³ o RT⁵²⁴ o RT⁵²⁵ o RT⁵²⁶ o RT⁵²⁷ o RT⁵²⁸ o RT⁵²⁹ o RT⁵³⁰ o RT⁵³¹ o RT⁵³² o RT⁵³³ o RT⁵³⁴ o RT⁵³⁵ o RT⁵³⁶ o RT⁵³⁷ o RT⁵³⁸ o RT⁵³⁹ o RT⁵⁴⁰ o RT⁵⁴¹ o RT⁵⁴² o RT⁵⁴³ o RT⁵⁴⁴ o RT⁵⁴⁵ o RT⁵⁴⁶ o RT⁵⁴⁷ o RT⁵⁴⁸ o RT⁵⁴⁹ o RT⁵⁵⁰ o RT⁵⁵¹ o RT⁵⁵² o RT⁵⁵³ o RT⁵⁵⁴ o RT⁵⁵⁵ o RT⁵⁵⁶ o RT⁵⁵⁷ o RT⁵⁵⁸ o RT⁵⁵⁹ o RT⁵⁶⁰ o RT⁵⁶¹ o RT⁵⁶² o RT⁵⁶³ o RT⁵⁶⁴ o RT⁵⁶⁵ o RT⁵⁶⁶ o RT⁵⁶⁷ o RT⁵⁶⁸ o RT⁵⁶⁹ o RT⁵⁷⁰ o RT⁵⁷¹ o RT⁵⁷² o RT⁵⁷³ o RT⁵⁷⁴ o RT⁵⁷⁵ o RT⁵⁷⁶ o RT⁵⁷⁷ o RT⁵⁷⁸ o RT⁵⁷⁹ o RT⁵⁸⁰ o RT⁵⁸¹ o RT⁵⁸² o RT⁵⁸³ o RT⁵⁸⁴ o RT⁵⁸⁵ o RT⁵⁸⁶ o RT⁵⁸⁷ o RT⁵⁸⁸ o RT⁵⁸⁹ o RT⁵⁹⁰ o RT⁵⁹¹ o RT⁵⁹² o RT⁵⁹³ o RT⁵⁹⁴ o RT⁵⁹⁵ o RT⁵⁹⁶ o RT⁵⁹⁷ o RT⁵⁹⁸ o RT⁵⁹⁹ o RT⁶⁰⁰ o RT⁶⁰¹ o RT⁶⁰² o RT⁶⁰³ o RT⁶⁰⁴ o RT⁶⁰⁵ o RT⁶⁰⁶ o RT⁶⁰⁷ o RT⁶⁰⁸ o RT⁶⁰⁹ o RT⁶¹⁰ o RT⁶¹¹ o RT⁶¹² o RT⁶¹³ o RT⁶¹⁴ o RT⁶¹⁵ o RT⁶¹⁶ o RT⁶¹⁷ o RT⁶¹⁸ o RT⁶¹⁹ o RT⁶²⁰ o RT⁶²¹ o RT⁶²² o RT⁶²³ o RT⁶²⁴ o RT⁶²⁵ o RT⁶²⁶ o RT⁶²⁷ o RT⁶²⁸ o RT⁶²⁹ o RT⁶³⁰ o RT⁶³¹ o RT⁶³² o RT⁶³³ o RT⁶³⁴ o RT⁶³⁵ o RT⁶³⁶ o RT⁶³⁷ o RT⁶³⁸ o RT⁶³⁹ o RT⁶⁴⁰ o RT⁶⁴¹ o RT⁶⁴² o RT⁶⁴³ o RT⁶⁴⁴ o RT⁶⁴⁵ o RT⁶⁴⁶ o RT⁶⁴⁷ o RT⁶⁴⁸ o RT⁶⁴⁹ o RT⁶⁵⁰ o RT⁶⁵¹ o RT⁶⁵² o RT⁶⁵³ o RT⁶⁵⁴ o RT⁶⁵⁵ o RT⁶⁵⁶ o RT⁶⁵⁷ o RT⁶⁵⁸ o RT⁶⁵⁹ o RT⁶⁶⁰ o RT⁶⁶¹ o RT⁶⁶² o RT⁶⁶³ o RT⁶⁶⁴ o RT⁶⁶⁵ o RT⁶⁶⁶ o RT⁶⁶⁷ o RT⁶⁶⁸ o RT⁶⁶⁹ o RT⁶⁷⁰ o RT⁶⁷¹ o RT⁶⁷² o RT⁶⁷³ o RT⁶⁷⁴ o RT⁶⁷⁵ o RT⁶⁷⁶ o RT⁶⁷⁷ o RT⁶⁷⁸ o RT⁶⁷⁹ o RT⁶⁸⁰ o RT⁶⁸¹ o RT⁶⁸² o RT⁶⁸³ o RT⁶⁸⁴ o RT⁶⁸⁵ o RT⁶⁸⁶ o RT⁶⁸⁷ o RT⁶⁸⁸ o RT⁶⁸⁹ o RT⁶⁹⁰ o RT⁶⁹¹ o RT⁶⁹² o RT⁶⁹³ o RT⁶⁹⁴ o RT⁶⁹⁵ o RT⁶⁹⁶ o RT⁶⁹⁷ o RT⁶⁹⁸ o RT⁶⁹⁹ o RT⁷⁰⁰ o RT⁷⁰¹ o RT⁷⁰² o RT⁷⁰³ o RT⁷⁰⁴ o RT⁷⁰⁵ o RT⁷⁰⁶ o RT⁷⁰⁷ o RT⁷⁰⁸ o RT⁷⁰⁹ o RT⁷¹⁰ o RT⁷¹¹ o RT⁷¹² o RT⁷¹³ o RT⁷¹⁴ o RT⁷¹⁵ o RT⁷¹⁶ o RT⁷¹⁷ o RT⁷¹⁸ o RT⁷¹⁹ o RT⁷²⁰ o RT⁷²¹ o RT⁷²² o RT⁷²³ o RT⁷²⁴ o RT⁷²⁵ o RT⁷²⁶ o RT⁷²⁷ o RT⁷²⁸ o RT⁷²⁹ o RT⁷³⁰ o RT⁷³¹ o RT⁷³² o RT⁷³³ o RT⁷³⁴ o RT⁷³⁵ o RT⁷³⁶ o RT⁷³⁷ o RT⁷³⁸ o RT⁷³⁹ o RT⁷⁴⁰ o RT⁷⁴¹ o RT⁷⁴² o RT⁷⁴³ o RT⁷⁴⁴ o RT⁷⁴⁵ o RT⁷⁴⁶ o RT⁷⁴⁷ o RT⁷⁴⁸ o RT⁷⁴⁹ o RT⁷⁵⁰ o RT⁷⁵¹ o RT⁷⁵² o RT⁷⁵³ o RT⁷⁵⁴ o RT⁷⁵⁵ o RT⁷⁵⁶ o RT⁷⁵⁷ o RT⁷⁵⁸ o RT⁷⁵⁹ o RT⁷⁶⁰ o RT⁷⁶¹ o RT⁷⁶² o RT⁷⁶³ o RT⁷⁶⁴ o RT⁷⁶⁵ o RT⁷⁶⁶ o RT⁷⁶⁷ o RT⁷⁶⁸ o RT⁷⁶⁹ o RT⁷⁷⁰ o RT⁷⁷¹ o RT⁷⁷² o RT⁷⁷³ o RT⁷⁷⁴ o RT⁷⁷⁵ o RT⁷⁷⁶ o RT⁷⁷⁷ o RT⁷⁷⁸ o RT⁷⁷⁹ o RT⁷⁸⁰ o RT⁷⁸¹ o RT⁷⁸² o RT⁷⁸³ o RT⁷⁸⁴ o RT⁷⁸⁵ o RT⁷⁸⁶ o RT⁷⁸⁷ o RT⁷⁸⁸ o RT⁷⁸⁹ o RT⁷⁹⁰ o RT⁷⁹¹ o RT⁷⁹² o RT⁷⁹³ o RT⁷⁹⁴ o RT⁷⁹⁵ o RT⁷⁹⁶ o RT⁷⁹⁷ o RT⁷⁹⁸ o RT⁷⁹⁹ o RT⁸⁰⁰ o RT⁸⁰¹ o RT⁸⁰² o RT⁸⁰³ o RT⁸⁰⁴ o RT⁸⁰⁵ o RT⁸⁰⁶ o RT⁸⁰⁷ o RT⁸⁰⁸ o RT⁸⁰⁹ o RT⁸¹⁰ o RT⁸¹¹ o RT⁸¹² o RT⁸¹³ o RT⁸¹⁴ o RT⁸¹⁵ o RT⁸¹⁶ o RT⁸¹⁷ o RT⁸¹⁸ o RT⁸¹⁹ o RT⁸²⁰ o RT⁸²¹ o RT⁸²² o RT⁸²³ o RT⁸²⁴ o RT⁸²⁵ o RT⁸²⁶ o RT⁸²⁷ o RT⁸²⁸ o RT⁸²⁹ o RT⁸³⁰ o RT⁸³¹ o RT⁸³² o RT⁸³³ o RT⁸³⁴ o RT⁸³⁵ o RT⁸³⁶ o RT⁸³⁷ o RT⁸³⁸ o RT⁸³⁹ o RT⁸⁴⁰ o RT⁸⁴¹ o RT⁸⁴² o RT⁸⁴³ o RT⁸⁴⁴ o RT⁸⁴⁵ o RT⁸⁴⁶ o RT⁸⁴⁷ o RT⁸⁴⁸ o RT⁸⁴⁹ o RT⁸⁵⁰ o RT⁸⁵¹ o RT⁸⁵² o RT⁸⁵³ o RT⁸⁵⁴ o RT⁸⁵⁵ o RT⁸⁵⁶ o RT⁸⁵⁷ o RT⁸⁵⁸ o RT⁸⁵⁹ o RT⁸⁶⁰ o RT⁸⁶¹ o RT⁸⁶² o RT⁸⁶³ o RT⁸⁶⁴ o RT⁸⁶⁵ o RT⁸⁶⁶ o RT⁸⁶⁷ o RT⁸⁶⁸ o RT⁸⁶⁹ o RT⁸⁷⁰ o RT⁸⁷¹ o RT⁸⁷² o RT⁸⁷³ o RT⁸⁷⁴ o RT⁸⁷⁵ o RT⁸⁷⁶ o RT⁸⁷⁷ o RT⁸⁷⁸ o RT⁸⁷⁹ o RT⁸⁸⁰ o RT⁸⁸¹ o RT⁸⁸² o RT⁸⁸³ o RT⁸⁸⁴ o RT⁸⁸⁵ o RT⁸⁸⁶ o RT⁸⁸⁷ o RT⁸⁸⁸ o RT⁸⁸⁹ o RT⁸⁹⁰ o RT⁸⁹¹ o RT⁸⁹² o RT⁸⁹³ o RT⁸⁹⁴ o RT⁸⁹⁵ o RT⁸⁹⁶ o RT⁸⁹⁷ o RT⁸⁹⁸ o RT⁸⁹⁹ o RT⁹⁰⁰ o RT⁹⁰¹ o RT⁹⁰² o RT⁹⁰³ o RT⁹⁰⁴ o RT⁹⁰⁵ o RT⁹⁰⁶ o RT⁹⁰⁷ o RT⁹⁰⁸ o RT⁹⁰⁹ o RT⁹¹⁰ o RT⁹¹¹ o RT⁹¹² o RT⁹¹³ o RT⁹¹⁴ o RT⁹¹⁵ o RT⁹¹⁶ o RT⁹¹⁷ o RT⁹¹⁸ o RT⁹¹⁹ o RT⁹²⁰ o RT⁹²¹ o RT⁹²² o RT⁹²³ o RT⁹²⁴ o RT⁹²⁵ o RT⁹²⁶ o RT⁹²⁷ o RT⁹²⁸ o RT⁹²⁹ o RT⁹³⁰ o RT⁹³¹ o RT⁹³² o RT⁹³³ o RT⁹³⁴ o RT⁹³⁵ o RT⁹³⁶ o RT⁹³⁷ o RT⁹³⁸ o RT⁹³⁹ o RT⁹⁴⁰ o RT⁹⁴¹ o RT⁹⁴² o RT⁹⁴³ o RT⁹⁴⁴ o RT⁹⁴⁵ o RT⁹⁴⁶ o RT⁹⁴⁷ o RT⁹⁴⁸ o RT⁹⁴⁹ o RT⁹⁵⁰ o RT⁹⁵¹ o RT⁹⁵² o RT⁹⁵³ o RT⁹⁵⁴ o RT⁹⁵⁵ o RT⁹⁵⁶ o RT⁹⁵⁷ o RT⁹⁵⁸ o RT⁹⁵⁹ o RT⁹⁶⁰ o RT⁹⁶¹ o RT⁹⁶² o RT⁹⁶³ o RT⁹⁶⁴ o RT⁹⁶⁵ o RT⁹⁶⁶ o RT⁹⁶⁷ o RT⁹⁶⁸ o RT⁹⁶⁹ o RT⁹⁷⁰ o RT⁹⁷¹ o RT⁹⁷² o RT⁹⁷³ o RT⁹⁷⁴ o RT⁹⁷⁵ o RT⁹⁷⁶ o RT⁹⁷⁷ o RT⁹⁷⁸ o RT⁹⁷⁹ o RT⁹⁸⁰ o RT⁹⁸¹ o RT⁹⁸² o RT⁹⁸³ o RT⁹⁸⁴ o RT⁹⁸⁵ o RT⁹⁸⁶ o RT⁹⁸⁷ o RT⁹⁸⁸ o RT⁹⁸⁹ o RT⁹⁹⁰ o RT⁹⁹¹ o RT⁹⁹² o RT⁹⁹³ o RT⁹⁹⁴ o RT⁹⁹⁵ o RT⁹⁹⁶ o RT⁹⁹⁷ o RT⁹⁹⁸ o RT⁹⁹⁹ o RT¹⁰⁰⁰ o RT¹⁰⁰¹ o RT¹⁰⁰² o RT¹⁰⁰³ o RT¹⁰⁰⁴ o RT¹⁰⁰⁵ o RT¹⁰⁰⁶ o RT¹⁰⁰⁷ o RT¹⁰⁰⁸ o RT¹⁰⁰⁹ o RT¹⁰¹⁰ o RT¹⁰¹¹ o RT¹⁰¹² o RT¹⁰¹³ o RT¹⁰¹⁴ o RT¹⁰¹⁵ o RT¹⁰¹⁶ o RT¹⁰¹⁷ o RT¹⁰¹⁸ o RT¹⁰¹⁹ o RT¹⁰²⁰ o RT¹⁰²¹ o RT¹⁰²² o RT¹⁰²³ o RT¹⁰²⁴ o RT¹⁰²⁵ o RT¹⁰²⁶ o RT¹⁰²⁷ o RT¹⁰²⁸ o RT¹⁰²⁹ o RT¹⁰³⁰ o RT¹⁰³¹ o RT¹⁰³² o RT¹⁰³³ o RT¹⁰³⁴ o RT¹⁰³⁵ o RT¹⁰³⁶ o RT¹⁰³⁷ o RT¹⁰³⁸ o RT¹⁰³⁹ o RT¹⁰⁴⁰ o RT¹⁰⁴¹ o RT¹⁰⁴² o RT¹⁰⁴³ o RT¹⁰⁴⁴ o RT¹⁰⁴⁵ o RT¹⁰⁴⁶ o RT¹⁰⁴⁷ o RT¹⁰⁴⁸ o RT¹⁰⁴⁹ o RT¹⁰⁵⁰ o RT¹⁰⁵¹ o RT¹⁰⁵² o RT¹⁰⁵³ o RT¹⁰⁵⁴ o RT¹⁰⁵⁵ o RT¹⁰⁵⁶ o RT¹⁰⁵⁷ o RT¹⁰⁵⁸ o RT¹⁰⁵⁹ o RT¹⁰⁶⁰ o RT¹⁰⁶¹ o RT¹⁰⁶² o RT¹⁰⁶³ o RT¹⁰⁶⁴ o RT¹⁰⁶⁵ o RT¹⁰⁶⁶	

X. ANEXOS

**CERTIFICADO**

D. Jose Antonio Pérez Molina, con DNI 50820174-H, presidente de la Junta Rectora de la Fundación SEIMC-GESIDA, por la presente

Autoriza:

Al Dr. Jesús Troya, al uso, para el desarrollo de su Tesis Doctoral, de los datos obtenidos en los siguientes estudios y cuyo promotor es la Fundación SEIMC-GESIDA:

- **GESIDA 8314:** "Estrategia de switching con Rilpivirina y Kivexa® QD en infección VIH-1 controlada. Estudio retrospectivo observacional a 48 semanas. Estudio SIMRIKI"
- **GESIDA 8715:** Estrategia de switching con raltegravir + Kivexa ® en infección VIH-1 controlada. Estudio retrospectivo observacional a 48 semanas. Estudio KIRAL.

Y para que así conste, a petición del interesado, se expide el presente certificado en Madrid a 27 de septiembre de 2017


Fundación SEIMC-GESIDA
C/ Agustín de Betancourt, 13
Entrepalata - 28003 Madrid
CIF: G-85144442

Jose Antonio Pérez Molina
Presidente Junta Rectora
FUNDACIÓN SEIMC-GESIDA



**Hospital General Universitario
Gregorio Marañón**

Comunidad de Madrid



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. Fernando Díaz Otero, Secretario del **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

CERTIFICA

Que se ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio observacional EPA-OD:

Código SEI-RIL-2014-02

TÍTULO: "Estrategia de switching con rilpivirina y kivexa® QD en infección VIH-1 controlada, estudio retrospectivo observacional a 48 semanas" ESTUDIO SIMRIKI

Protocolo versión 1.0 de fecha 09 de Junio de 2014

Promotor: Fundación SEIMC-GESIDA

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos legalmente establecidos, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado por los investigadores principales:

Dr. Juan Berenguer Berenguer / Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Dr. Pablo Ryan / Hospital Universitario Infanta Leonor

Dr. Jesús Troya García / Hospital Universitario Infanta Leonor

Y HACE CONSTAR QUE:

1º En la reunión celebrada el día **22 de septiembre de 2014**, **acta 12/2014** se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.

2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente -Real Decreto 223/2004 y Decreto 39/94 de la Comunidad de Madrid- para que la decisión del citado CEIC sea válida.

3º El CEIC-A1, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ ICH/ 135/95)

4º La composición actual del CEIC-A1 es la siguiente:

- D. MANUEL SÁNCHEZ LUNA (Pediatría –Presidente)
- D. FELIPE ATIENZA FERNÁNDEZ (Cardiología - Vicepresidente)
- D. FERNANDO DÍAZ OTERO (Neurología – Secretario)
- Dª MARÍA LUISA BAEZA OCHOA DE OCÁRIZ (Alergología)
- Dª MARÍA ANTONIA BELTRÁN LÓPEZ (Enfermería)
- Dª MARÍA DEL CARMEN DE LA CRUZ ARGUEDAS (Unidad de Apoyo a la Investigación)
- D. RAFAEL CARRIÓN GALINDO (Oncología Médica)
- D. CARLOS MANUEL GONZÁLEZ FERNÁNDEZ (Reumatología)
- D. VICENTE DE LAS PEÑAS GIL (Psicología Clínica)
- D. EDUARDO FERNÁNDEZ-CRUZ PÉREZ (Inmunología)
- Dª LEONOR MARÍA LAREDO VELASCO (Farmacología Clínica)
- D. IGNACIO MARÍN JIMÉNEZ (Aparato Digestivo)
- Dª CARMEN MATEO RUIZ (Farmacia Atención Primaria)
- Dª MARÍA DE LOS ÁNGELES MUÑOZ FERNÁNDEZ (Inmunología)
- D. ANDRÉS JESÚS MUÑOZ MARTÍN (Oncología Médica)
- Dª ANA MUR MUR (Farmacia Hospitalaria)
- D. LUIS PUENTE MAESTU (Neumología)
- Dª. MARÍA BEGOÑA QUINTANA VILLAMANDOS (Anestesiología y Reanimación)
- D. JOSÉ MIGUEL RIVAS BUENO (Licenciado en Derecho)

Lo que firmo en Madrid, a 09 de octubre de 2014

Fdo.: Dr. Fernando Díaz Otero

329/14

C/ Dr. Esquerdo 46. Pabellón de Gobierno. Planta baja, 28007 Madrid
ceic.hugum@salud.madrid.org Tel. 91 586 7007 – Fax. 91 400 8156



Hospital General Universitario
Gregorio Marañón

Comunidad de Madrid



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. Fernando Díaz Otero, Secretario del **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

CERTIFICA

Que se ha evaluado la propuesta de enmienda del promotor referida al estudio observacional EPA-OD:

Código LEO-RAL-2015-01

TÍTULO: "Estrategia de Switching con Raltegravir + ABC/3TC en infección VIH-1 controlada, estudio retrospectivo observacional a 48 semanas" Estudio Kiral

Modificación relevante nº 1 de abril de 2016. Protocolo versión 4.1 de fecha 03 de febrero de 2016.

Promotor: Fundación SEIMC-GESIDA

y considera que, este CEIC actuando como comité evaluador, emite dictamen favorable y acepta que dicha enmienda sea asumida por todos los participantes en el estudio.

Y hace constar que:

1º En la reunión celebrada el día **09 de mayo de 2016, acta 08/2016** se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.

2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente -Real Decreto 1090/2015 y Decreto 39/94 de la Comunidad de Madrid- para que la decisión del citado CEIC sea válida.

3º El CEIC, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ ICH/ 135/95)

4º La composición actual del CEIC es la siguiente:

- D. FELIPE ATIENZA FERNÁNDEZ (Cardiología - Presidente)
- D. ANDRÉS JESÚS MUÑOZ MARTÍN (Oncología Médica - Vicepresidente)
- D. FERNANDO DÍAZ OTERO (Neurología – Secretario)
- D. JUAN ANTONIO ANDUEZA LILLO (Medicina Interna)
- Dª. MARÍA LUISA BAEZA OCHOA DE OCÁRIZ (Alergología)
- Dª. DOROTEA BLANCO BRAVO (Pediatría)
- Dª MARÍA DEL CARMEN DE LA CRUZ ARGUEDAS (Unidad de Apoyo a la Investigación)
- D. RAFAEL CARRIÓN GALINDO (Oncología Médica)
- D. CARLOS MANUEL GONZÁLEZ FERNÁNDEZ (Reumatología)
- D. VICENTE DE LAS PEÑAS GIL (Psicología Clínica)
- D. EDUARDO FERNÁNDEZ-CRUZ PÉREZ (Inmunología)
- Dª. PATRICIA FONT LÓPEZ (Hematología y Hemoterapia)
- Dª. MARÍA DEL CARMEN HERAS ESCOBAR (Enfermería)
- Dª. LEONOR MARÍA LAREDO VELASCO (Farmacología Clínica)
- D. LUIS ANDRÉS LÓPEZ FERNÁNDEZ (Biología)
- D. ANTONIO MUIÑO MIGUEZ (Medicina Interna)
- Dª. ANA MUR MUR (Farmacia Hospitalaria)
- Dª. MARÍA BEGOÑA QUINTANA VILLAMANDOS (Anestesiología y Reanimación)
- D. DIEGO RINCÓN RODRÍGUEZ (Aparato Digestivo)
- D. JOSÉ MIGUEL RIVAS BUENO (Licenciado en Derecho)

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

Lo que firmo en Madrid, a 19 de mayo de 2016

Fdo.: Dr. Fernando Díaz Otero



m agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

D^a MARIA YLLESCAS RUIZ
FUNDACIÓN SEIMC-GESIDA
C/ GENERAL MOSCARDÓ, 2. 1º IZDA.
28020 - MADRID

Fecha: 22 de julio de 2014

REFERENCIA: ESTUDIO SIMRIKI

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCIÓN DE CLASIFICACIÓN DE
ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado "Estrategia de switching con Rilpivirina y Kivexa® QD en infección VIH-1 controlada. Estudio retrospectivo observacional a 48 semanas. Estudio SIMRIKI", con código SEI-RIL-2014-02

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoept@aemps.es



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA
N. de Registro: 19790 / RG 55184
Fecha: 23/07/2014 12:31:02

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D^a MARIA YLLESCAS RUIZ

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **17 de julio de 2014**, por D^a **MARIA YLLESCAS RUIZ**, para la clasificación del estudio titulado **“Estrategia de switching con Rilpivirina y Kivexa® QD en infección VIH-1 controlada. Estudio retrospectivo observacional a 48 semanas. Estudio SIMRIKI”**, con código **SEI-RIL-2014-02** y cuyo promotor es **FUNDACIÓN SEIMC-GESIDA**, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **“Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo”** (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS ⁽³⁾ la siguiente documentación antes del inicio del estudio:

- Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



am agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

D^a ENCINA MAURIZ ROMERO
HOSPITAL UNIV. INFANTA LEONOR
SERVICIO MEDICINA INTERNA
GRAN VIA DEL ESTE 80
28031 - MADRID

Fecha: 9 de diciembre de 2015

REFERENCIA: ESTUDIO MINHIL-01

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCIÓN DE CLASIFICACIÓN DE
ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado "Estrategia de Switching con Raltegravir y Kivexa® en infección VIH-1 controlada, estudio retrospectivo observacional a 48 semanas. Estudio Kiral", con código LEO-RAL-2015-01

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS

SALIDA
N. de Registro: 25981 / RG 53460
Fecha: 10/12/2015 12:22:47

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D^a ENCINA MAURIZ ROMERO

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **4 de diciembre de 2015**, por **D^a ENCINA MAURIZ ROMERO**, para la clasificación del estudio titulado **“Estrategia de Switching con Raltegravir y Kivexa® en infección VIH-1 controlada, estudio retrospectivo observacional a 48 semanas. Estudio Kiral”**, con código **LEO-RAL-2015-01** y cuyo promotor es **DR. TROYA GARCÍA**, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **“Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo”** (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS ⁽³⁾ la siguiente documentación antes del inicio del estudio:

- Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

